

Université de Sherbrooke

Impact de différents supports respiratoires nasaux sur la sécurité de l'alimentation orale
chez l'agneau nouveau-né

Par
Charles Alain
Département de physiologie et pharmacologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de
Sherbrooke en vue de l'obtention du grade de maître es sciences (M. Sc.) en physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada
8 Avril 2021

Membres du jury :
Dr Chraïbi¹
Dr Gagneur²
Dr Jean-Paul Praud³

1. Département de Pharmacologie-Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé

2. Département de Pédiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé

3. Département de Pédiatrie et de Pharmacologie-Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé

Sommaire

Impact de différents supports respiratoires nasaux sur la sécurité de l'alimentation orale chez l'agneau nouveau-né

Par : Charles Alain

Contexte : Les nourrissons avec bronchiolite virale aiguë sévère requièrent fréquemment un support respiratoire nasal (SRN) tel une pression positive continue nasale (PPCn) ou des lunettes nasales à haut débit (LNHD). L'alimentation orale de ces nourrissons sous SRN demeure controversée par crainte d'aspirations menant à des événements cardiorespiratoires, tels que des apnées et/ou bradycardies et/ou désaturations. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la sécurité de l'alimentation orale sous différents SRN chez un modèle ovin de nouveau-né à terme.

Méthodes : huit agneaux âgés de 4 à 5 jours ont été étudiés. Une instrumentation chirurgicale était réalisée sous sédation consciente et anesthésie locale afin d'enregistrer la succion, la déglutition, la respiration, l'ECG, la saturation et les gaz artériels (cathéter carotidien). Chaque agneau prenait sous vidéofluoroscopie 60 mL de lait, soit 2 biberons de 30 mL séparés par une pause de 30 secondes, dans quatre conditions randomisées [PPCn 6 cmH₂O, LNHD 7 L/min, LNHD_{PPCn} et contrôle (sans SRN)]. L'étude se déroulait sur deux journées randomisées, avec et sans tachypnée standardisée induite par compression thoracique (brassard à tension). Des modèles linéaires généralisés multivariés ont permis de comparer les 4 SRN sur le plan de la sécurité (événements cardiorespiratoires et aspirations), la coordination succion-déglutition-respiration et l'efficacité de l'alimentation orale.

Résultats : Des pénétrations laryngées et/ou aspirations trachéales sont survenus au cours de 6 séances d'alimentations au biberon parmi les 101 enregistrées sous vidéofluoroscopie. Bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été retrouvée entre les SRN, 97% (104/107) des pénétrations laryngées ont été observées en condition LNHD ou LNHD_{PPCn}. La condition LNHD a significativement altéré la coordination succion-déglutition-respiration sans toutefois compromettre la sécurité de l'alimentation orale.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'alimentation orale sous SRN est sécuritaire chez un nouveau-né à terme, même avec tachypnée. Ces résultats justifient de procéder à une étude similaire chez des agneaux prématurés, pour tester la sécurité de l'alimentation orale sous SRN en présence d'une immaturité du système nerveux.

Mots clés – alimentation orale, support respiratoire nasal, PPCn, LNHD, aspiration, coordination succion-déglutition-respiration

Table des matières

Introduction.....	0
Voies respiratoires.....	0
Anatomie du carrefour aéro-digestif	2
Prématurité	2
Dysplasie bronchopulmonaire	3
Bronchiolite virale aiguë	4
Supports respiratoires nasaux	4
PPCn	4
LNHD	5
Alimentation orale.....	6
Succion	6
Déglutition	7
Coordination de la succion (SU), la déglutition (DN) et la respiration (RES) chez le nouveau-né	9
Pénétrations laryngées et aspirations trachéales.....	11
Approche proposée	13
Avant-propos de l'article	15
Résumé de l'article.....	16
Article	18
Discussion	65
À retenir de l'article	65
Modèle ovin de difficultés respiratoires simulées	65
Sécurité de l'alimentation orale sous SRN.....	66
Coordination succion-déglutition-respiration (SU-DN-RES).....	68
Efficacité de l'alimentation orale sous SRN	69
Limitations de l'étude	69
Limitations du modèle ovin	69
Limitations techniques.....	71
Pertinence clinique	72
Perspectives de l'étude	73
Conclusion	75
Remerciements	lxxvi
Liste des publications	77

Liste des figures

Figure 1 – Anatomie pertinente des voies respiratoires.	1
Figure 2 - Structures du système nerveux central et périphérique impliquées dans la déglutition.	8
Figure 3 – Phases de la déglutition permettant d’observer la coordination SU-DN-RES....	10
Figure 4 – Mécanisme neurologique de l’apnée et de la bradycardie lors d’une stimulation laryngée	12

Liste des abréviations

DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
PPCn	Pression positive continue nasale
LNHD	Lunettes nasales à haut débit
SU	Succion
DN	Déglutition
RES	Respiration
SRN	Support respiratoire nasal

Introduction

Introduction

Cette étude porte sur la problématique entourant l'alimentation orale des nouveau-nés présentant une difficulté respiratoire, soit secondairement à une bronchiolite virale aigue sévère ou encore secondairement à la prématurité, traitée par un support respiratoire nasal (SRN). Les concepts entourant ce sujet seront définis.

Voies respiratoires

Les voies respiratoires constituent le trajet par lequel l'air ambiant est inspiré, puis acheminé jusqu'aux poumons afin d'oxygéner le sang. Les voies respiratoires sont généralement divisées en deux sections ; les voies respiratoires supérieures et les voies respiratoires inférieures. Les voies respiratoires supérieures, tel qu'illustrées à la Figure 1, comprennent les cavités nasales, le pharynx et le larynx. Les voies respiratoires inférieures, elles, comprennent la trachée, les bronches, les bronchioles et alvéoles du poumons. C'est au niveau de ces alvéoles que sont échangés l'oxygène (O_2) et le dioxyde de carbone (CO_2) avec le sang contenu dans les petits vaisseaux sanguins avoisinants, nommés capillaires pulmonaires, à travers la barrière alvéolo-capillaire. L'espace mort anatomique est défini comme la zone des voies respiratoires qui ne participe pas aux échanges gazeux. Le développement des poumons et des voies respiratoires, débutant in utero, se poursuit jusqu'à plusieurs années après la naissance. En effet, seulement une partie des alvéoles est formée à la naissance. Ainsi, le bon développement de ces voies respiratoires est souvent affecté lors d'une naissance prématurée (Mullassery et Smith, 2015).

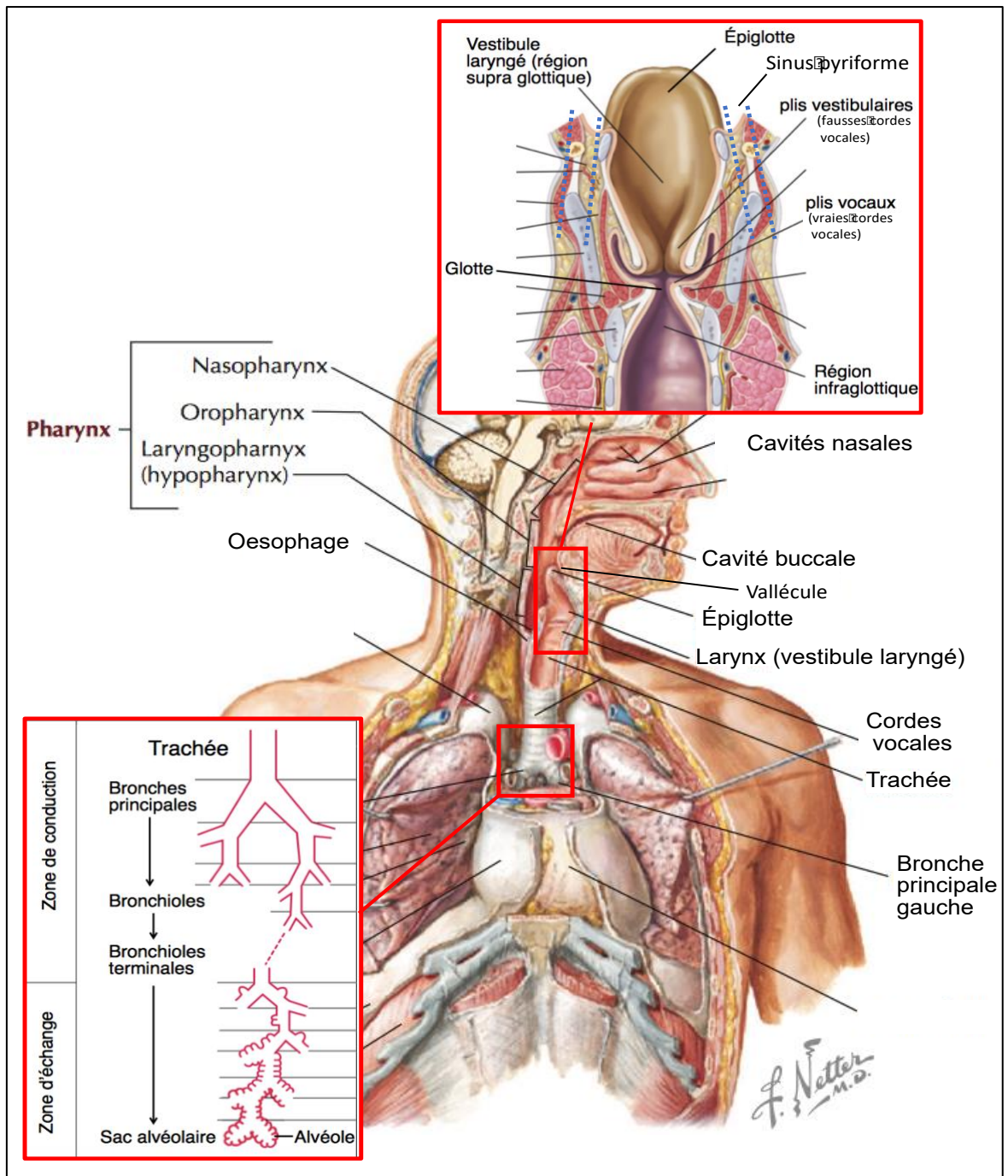


Figure 1 – Anatomie pertinente des voies respiratoires.

Figure adaptée de Hansen JT (2014) et de West JB (2012)

Anatomie du carrefour aéro-digestif

L'une des principales zones d'intérêt anatomique pour cette étude se situe à la jonction entre les voies respiratoires et le tractus digestif, soit au niveau du pharynx et du larynx (Figure 1). Le pharynx est divisé en trois sections, soit le nasopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx (laryngopharynx). Le nasopharynx est délimité antérieurement par les choanes (orifices nasaux postérieurs) et en bas par le palais mou, où il s'ouvre largement sur l'oropharynx au niveau de l'ostium intrapharyngien; sa fonction est uniquement respiratoire. L'oropharynx est limité en haut par le voile du palais et l'ostium intrapharyngien, en bas par le bord supérieur de l'épiglotte, et en avant par l'isthme du gosier et le tiers postérieur de la langue; sa fonction est à la fois respiratoire et digestive. Le laryngopharynx est situé en arrière du larynx et se poursuit en bas par l'œsophage ; sa fonction est digestive. Le larynx est une structure faite de cartilage et de muscles, antérieure au laryngopharynx. Sa fonction principale est la protection des voies respiratoires lors de la déglutition, mais il a aussi un rôle majeur dans la vocalisation et la régulation du débit inspiratoire et expiratoire. On retrouve parmi les cartilages laryngés l'épiglotte, une structure qui, lors d'une déglutition, s'abat sur la partie sus-glottique du larynx appelée vestibule laryngé. La vallécule est une dépression formée par la jonction entre la racine de la langue en avant et la base de l'épiglotte en arrière. Les sinus piriformes sont les dépressions dans la paroi du laryngopharynx situées de chaque côté du larynx. La glotte est définie comme l'espace entre les vraies cordes vocales. La partie sous-glottique fait le lien entre le larynx et la trachée.

Prématurité

Les nouveau-nés prématurés sont à risque de présenter, à différents degrés, une difficulté à respirer dû à un développement incomplet de leurs poumons. Il va de soi qu'une naissance grandement prématurée implique souvent des difficultés respiratoires plus importantes. Les cliniciens doivent donc faire face à des problèmes pulmonaires de plus en plus importants au fur et à mesure que la médecine moderne permet de maintenir en vie des nouveau-nés de plus en plus prématurés. Le surfactant, une molécule essentielle pour

maintenir les voies aériennes inférieures ouvertes, est synthétisé dans le dernier trimestre de la gestation (Delaney et Ardevson, 2008) par les cellules pulmonaires de type II (Marcdante et Kliegman, 2015). Le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, aussi appelé maladie des membranes hyalines, est causé principalement par le manque de surfactant chez les prématurés. Ce déficit a pour conséquence l'atélectasie des poumons, c'est à dire l'affaissement des alvéoles (Subramaniam et al., 2016). L'atélectasie cause une baisse de ventilation pulmonaire (alvéoles non ventilés) alors que la perfusion (débit sanguin pulmonaire) est préservée. Cette anomalie du rapport ventilation/perfusion que l'on appelle un shunt résulte en une hypoxémie artérielle (Marcdante et Kliegman, 2015). Le nouveau-né doit donc déployer des efforts respiratoires plus importants pour compenser l'atélectasie. De plus, le nouveau-né prématuré possède une surface d'échanges gazeux diminuée par rapport à la normale (Mullassery et Smith, 2015) et est donc contraint de devoir respirer plus rapidement avec des mouvements de grande amplitude. Ces efforts supplémentaires requièrent une grande quantité d'énergie, au détriment du gain pondéral du nouveau-né. Pour pallier à ces difficultés respiratoires, différents supports respiratoires sont employés.

Dysplasie bronchopulmonaire

Lorsque le nouveau-né présente des difficultés respiratoires très importantes, on parle alors de détresse respiratoire. Dans une telle situation, le type de support ventilatoire fréquemment requis est la ventilation mécanique invasive. Cette technique implique l'administration d'oxygène directement dans les poumons via un tube placé dans la trachée, dit endotrachéal. Ce traitement, quoique salutaire pour la survie du nouveau-né présentant une telle détresse respiratoire, n'est pas sans conséquence. En effet, les taux élevés d'oxygène et le traumatisme relié à la ventilation à pression positive peuvent endommager les bronches et les alvéoles, causant de l'inflammation, de la destruction et de la cicatrisation. Ces dommages aux bronches et aux alvéoles peuvent entraîner des séquelles sous forme de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Celle-ci, définie par un besoin en O₂ ou le besoin d'un support respiratoire persistant à 28 jours de vie (Ibrahim et

Bhandari, 2018), est une maladie chronique pulmonaire ayant potentiellement de sérieuses conséquences sur la croissance du nouveau-né et le développement postnatal des poumons (Jobe, 1999 ; Diblasi, 2009). La DBP a pour autre conséquence d'accroître le risque d'infections des voies respiratoires, entre autres les bronchiolites virales aiguës. Afin de prévenir ou traiter la DBP, des supports respiratoires nasaux dits « non invasifs » sont fréquemment employés (Diblasi, 2009).

Bronchiolite virale aiguë

La bronchiolite est une infection des voies respiratoires inférieures d'origine virale touchant principalement les nourrissons entre 1 et 6 mois. Dans plus de 80% des cas le virus respiratoire syncytial en est en cause (Silver et Nazif, 2019). Les patients atteints présentent une difficulté respiratoire causée par l'obstruction des voies respiratoires par l'accumulation de mucus et par l'inflammation de l'épithélium. L'un des symptômes majeurs est la tachypnée, c'est-à-dire une fréquence respiratoire élevée. Les difficultés respiratoires de la bronchiolite virale aiguë peuvent, eux aussi, être soulagés par des supports respiratoires nasaux.

Supports respiratoires nasaux (SRN)

Ces supports respiratoires, dit non invasifs, permettent d'administrer de l'air ou un mélange air-oxygène grâce à un masque ou à des canules nasales sans devoir utiliser de tube endotrachéal. Les SRN les plus communs sont la pression positive continue nasale (PPCn) ou les lunettes nasales à haut débit (LNHD).

PPCn

La PPCn peut être administré à l'aide d'un masque placé sur le nez ou des canules nasales reliées via une tubulure à un compresseur d'air. La pression positive continue a pour principe d'administrer une pression positive constante sur l'ensemble des voies respiratoires durant l'entièreté du cycle respiratoire, c'est à dire autant en inspiration qu'en expiration. Il existe différents types de masques et canules qui sont alternés chez le même

patient pour limiter les plaies de pression chez les prématurés. Le maintien d'une pression fixe et continue est rendu possible via un débit d'air variable (modèle *Infant Flow*) et par l'absence de fuites entre le masque et les voies respiratoires. La PPCn est un support respiratoire qui peut être utilisé uniquement lorsque le patient est capable d'initier la respiration par lui-même (Dibiasi, 2009). Autrement, une ventilation mécanique est de mise. Le mécanisme thérapeutique sous-jacent actuellement accepté est la dilatation des voies aériennes supérieures par la pression positive, diminuant ainsi la résistance et le travail respiratoire (Sinha et al., 2015). Le travail respiratoire est défini comme la somme d'énergie que doit déployer un patient pour respirer. De plus, la pression positive induit une dilatation des alvéoles ayant pour effet d'augmenter la capacité résiduelle fonctionnelle (volume d'air contenu dans les poumons à la fin d'une expiration normale) et ainsi augmenter l'oxygénation du sang. La pression positive imposée, mesurée en fin d'expiration, est ajustée afin d'optimiser les effets thérapeutiques de la PPCn. Le système est aussi muni d'une valve afin d'éviter un excès de pression potentiellement dommageable dans les poumons. Des études observationnelles ont montré que la PPCn, lorsqu'introduite précocement chez le prématuré, diminuait l'incidence de la DBP (Chowdhury et al., 2012).

LNHD

Ce système est composé d'une tubulure de plastique comportant deux courts embouts nasaux qui sont reliés à un débitmètre sur un système qui réchauffe et humidifie l'air avant de l'envoyer dans les voies respiratoires à un débit fixe. Pour être qualifié de LNHD, le débit doit être supérieur à 2 L/min (Slain et al., 2017); en dehors de la période néonatale, le débit souvent utilisé est de 2 L/kg/min. L'hypothèse actuelle est que le mécanisme thérapeutique principal des LNHD est le « lavage » de l'espace mort anatomique des voies aériennes supérieures (Dysart et al., 2009). Par ce mécanisme, le débit d'air remplace l'air expiré dans l'espace mort anatomique, pauvre en O₂ et contenant du CO₂, par un mélange d'air médical sans CO₂. Ainsi, la proportion d'O₂ dans chaque inspiration est augmentée, ce qui augmenterait l'oxygénation du sang et diminuerait le travail respiratoire. Le haut débit d'air délivré peut aussi induire une pression positive dans les voies aériennes de manière

similaire à la PPCn, sans toutefois que cette pression ne soit mesurée ni régulée. Cette pression inconnue est donc variable et dépend du débit, des fuites d'air, du degré d'ouverture de la bouche et du poids du patient (Nasef et al., 2015).

Alimentation orale

Une compétence importante que doit apprendre le nouveau-né est celle de s'alimenter par la bouche. Cette tâche se distingue largement, de par sa complexité, des autres modes d'alimentation passives tels l'alimentation par tube de gavage naso-gastrique, par gastrostomie ou par voie parentérale. Cet apprentissage est initié chez le nouveau-né buvant du lait au biberon ou au sein. Il est important que le nouveau-né apprenne à boire oralement rapidement, particulièrement chez le prématuré, afin d'éviter des conséquences telles une aversion à l'alimentation orale, un retard de croissance ou une durée d'hospitalisation prolongée à l'unité de soins néonatale (Park et al., 2015). Pour le bon déroulement de l'alimentation orale, le nouveau-né doit pouvoir coordonner correctement trois fonctions cruciales : la succion, la déglutition et la respiration.

Succion

La succion est définie comme la première étape de l'alimentation ayant pour but de faire passer le liquide, en occurrence du lait pour les nourrissons, du mamelon (ou de la tétine) jusqu'au pharynx pour la déglutition. Deux types de suctions sont généralement reconnus, soit les suctions non nutritives, où il n'y a pas de transit de lait et les suctions nutritives, où du lait est acheminé vers le pharynx. Dans les deux cas, une succion est composée de deux pressions distinctes, soit la pression d'expression et la dépression intrabuccale. L'expression de lait (pression positive) survient lorsque la langue écrase le mamelon (ou la tétine) contre le palais dur avec un mouvement ondulatoire d'avant en arrière (Da Costa et al., 2008). La dépression intrabuccale nécessite que les lèvres forment une jonction étanche avec la tétine et que le soulèvement du palais mou isole la cavité buccale du nasopharynx. Lorsque ces conditions sont réunies, le mouvement d'abaissement de la mandibule cause une pression négative dans la cavité buccale, qui est alors fermée

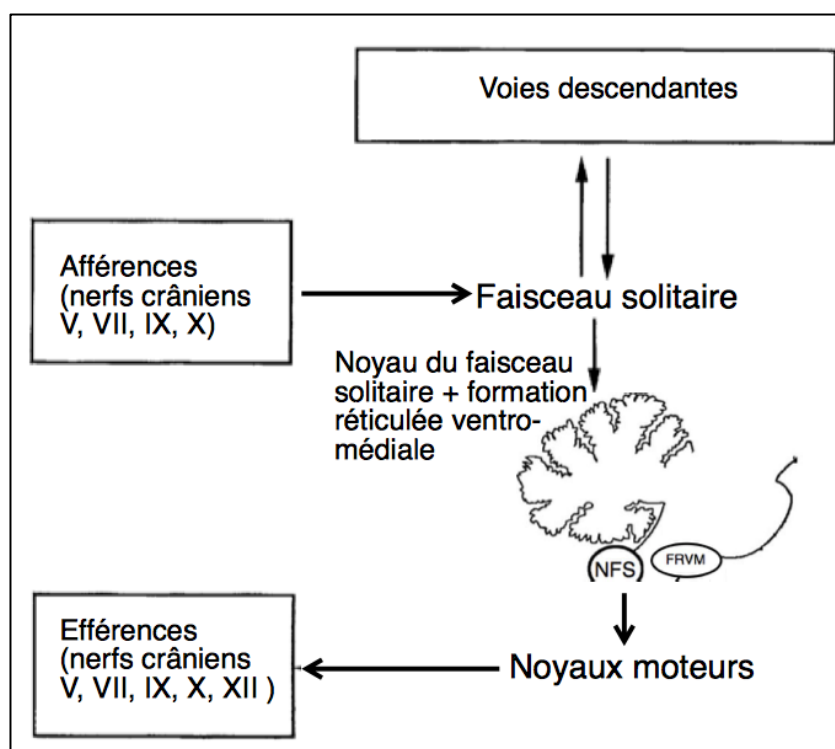
hermétiquement, ce qui entraîne le passage de lait de la tétine vers bouche (Da Costa et al., 2008 ; Lau, 2015). Les prématurés utilisent presque uniquement l'expression. Ce patron de succion change graduellement avec l'entraînement à l'alimentation vers un patron plus mature. On considère qu'une fois mature, la succion est une alternance rythmique d'expression et de dépression (Lau et al., 1997). Dans le cadre de cette étude, seule la phase d'expression des suctions nutritives a été enregistrée.

Déglutition

La déglutition comprend toutes les étapes à partir du moment où la nourriture est placée dans la bouche jusqu'à ce qu'elle entre dans l'estomac (Delaney et Arvedson, 2008). La déglutition est l'une des fonctions les plus complexes du corps humain, puisqu'elle requière la coordination de mouvements volontaires et involontaires impliquant 26 paires de muscles de la région cervicale (Mistry et Hamdy, 2008), le cortex cérébral, plusieurs structures du mésencéphale, le tronc cérébral contenant des générateurs centraux de patron, des fibres en provenance du cervelet ainsi que plusieurs nerfs crâniens (Ardevson et Lefton-Greif, 1996). Les générateurs centraux de patron de la déglutition seraient présents dans le noyau du faisceau solitaire, le noyau ambigu et dans la formation réticulée ventro-médiale (Ardevson et Lefton-Greif, 1996 ; Lau et Hurst 1999) du tronc cérébral (Figure 2). Les nerfs crâniens V, VII, IX et X relaient l'information sensorielle en provenance de la cavité buccale, du larynx et du pharynx aux centres de la déglutition du tronc (Delaney et Arvedson, 2008). L'information motrice, acheminée à partir des centres de la déglutition, voyage par les nerfs crâniens V, VII, IX, X et XII (Lau et Hurst 1999). La déglutition est généralement divisée en 3 phases, soit la phase orale, la phase pharyngée et la phase oesophagienne (Lau, 2015). La phase orale, sous contrôle volontaire, a pour rôle la formation du bolus et sa propulsion en postérieur vers le pharynx par la langue. Ensuite, le déclenchement du réflexe pharyngé de déglutition constitue le début de la phase pharyngée. Plusieurs mouvements involontaires se succèdent durant la phase pharyngée, soit l'élévation du palais mou pour fermer le nasopharynx, le déplacement antérosupérieur du larynx qui entraîne sa fermeture au niveau des vraies cordes vocales et au niveau de

l'épiglotte, l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage et finalement la propulsion du bolus par la langue et les muscles constricteurs du pharynx. Le début de la phase œsophagienne est marqué par la fermeture du sphincter œsophagien supérieur après le passage du bolus (Mistry et Hamdy, 2008). Les mouvements péristaltiques de l'œsophage entraînent le bolus vers l'estomac durant la phase œsophagienne. L'entrée du bolus dans l'estomac lors de la relaxation du sphincter œsophagien inférieur marque la fin de la phase œsophagienne. Toutes ces actions sont coordonnées avec la respiration afin que les mécanismes de protection des voies respiratoires inférieures empêchent le liquide de dévier dans le vestibule laryngé et la trachée. De plus amples détails sur les étapes de la déglutition sont consignés dans le livre d'Arvedson (2006). Les détails de l'innervation entourant la déglutition figurent dans l'article de Mistry et Hamdy (2008).

Figure 2 - Structures du système nerveux central et périphérique impliquées dans la



déglutition.

Figure adaptée de Arvedson et Lefton-Greif (1996) et de Praud (2010)

Coordination de la succion (SU), la déglutition (DN) et la respiration (RES) chez le nouveau-né

La coordination SU-DN-RES peut être définie comme une habileté à succionner efficacement et déglutir rapidement afin de minimiser la durée de l'interruption de la respiration (Lau et al., 2003). En effet, il a été montré depuis longtemps que l'humain ne peut pas respirer simultanément à une déglutition (Mathew, 1991). La pause respiratoire lors d'une déglutition, appelée apnée de déglutition (Hanlon et al., 1997), doit donc être courte afin d'éviter l'hypoxémie et/ou une bradycardie (Mathew, 2011). Le déroulement des suctions, déglutitions et respirations permettant leur coordination lors de l'alimentation orale a été largement décortiqué et démystifié dans les années 1990 par plusieurs études physiologiques (Koenig et al., 1990) (Bu'Lock et al., 1990 ; Selley et al., 1990 ; Bamford et al., 1992) (Figure 3). La coordination SU-DN-RES est une tâche complexe qui commence à se développer tardivement dans la vie fœtale, soit vers 34 à 36 semaines d'âge post-menstruel (Mathew, 1991 ; Mizuno et Ueda, 2003 ; Jadcherla et Bhandari, 2017). Cette tâche implique les muscles de plusieurs structures dont la langue, les lèvres, les joues, le palais mou, le pharynx, le larynx, la mandibule ainsi que les muscles de la respiration (Bu'Lock et al., 1990 ; Selley et al., 1990). On considère qu'un nouveau-né est prêt à être alimenté oralement de façon sécuritaire lorsqu'il a atteint une coordination SU-DN-RES mature (Lau, 2015). Lorsque parfaitement coordonnées, les suctions, déglutitions et respirations forment un cycle ayant un ratio de 1: 1: 1 (Bu'Lock et al., 1990). Chez les prématurés, l'immaturité de cette coordination serait expliquée par une immaturité de leur système nerveux central ainsi que des muscles impliqués (Lau, 2015). À ses débuts avec l'alimentation orale, le nouveau-né tend à se mettre en apnée, c'est-à-dire à suspendre sa respiration, afin de succionner et déglutir plusieurs fois consécutives pour s'alimenter (Bu'Lock et al., 1990). Avec la pratique, les nouveau-nés changent vers un patron de coordination plus mature, soit une alternance entre les déglutitions et les respirations. La coordination entre la succion et la déglutition se développerait plus rapidement que la coordination entre la déglutition et la respiration. La coordination DN-RES est donc plus à risque d'entraver la sécurité de l'alimentation orale (Lau et al., 2003). Chez le nouveau-né

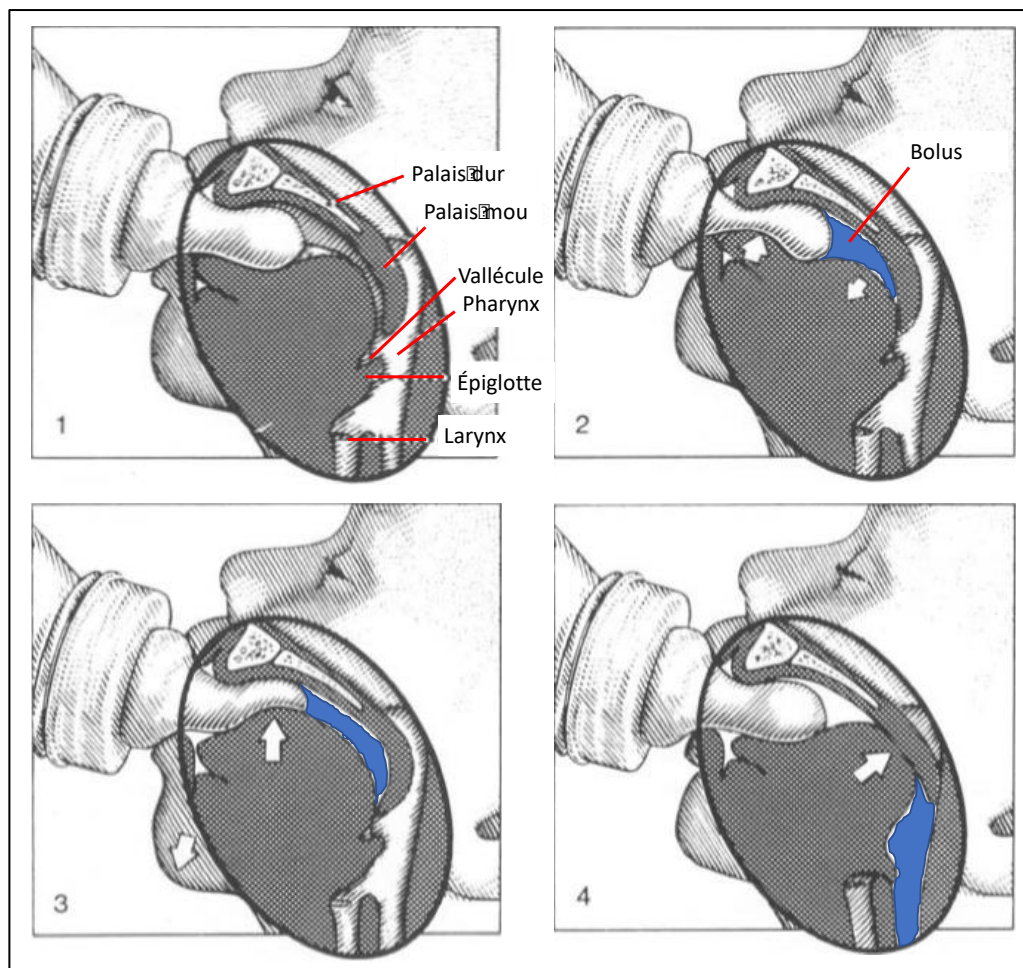


Figure 3 – Phases de la déglutition permettant d’observer la coordination SU-DN-RES

Figure adaptée de celle de Bu'Lock et al. (1990). (1) Position de départ, la tétine est tenue fermement et le palais mou relaxé. (2) Expression de lait par l’élévation de la mandibule et de la partie antérieure de la langue pour comprimer la tétine. La partie postérieure de la langue s’abaisse pour laisser la place au lait. (3) La progression d’une « vague » de contraction de la langue d’avant en arrière contribue à l’expression de lait. La mandibule et la partie postérieure de la langue s’abaissent causant ainsi la dépression intraorale négative. (4) Le nasopharynx est fermé par le palais mou, la cavité buccale est isolée de l’oropharynx par la langue et le larynx est fermé. Le bolus passe donc dans l’œsophage.

à terme, les patrons de DN-RES les plus fréquents sont : inspiration – déglutition – expiration ou encore expiration – déglutition – expiration (Selley et al., 1990 ; Lau et al., 2003 ; Mizuno et Ueda, 2003 ; Da Costa et al., 2008). Chez le prématuré, la déglutition survient préférentiellement lors d'épisode d'apnée, puis secondairement durant l'inspiration (Lau et al., 2003). Il est par contre possible de retrouver des déglutitions dans toutes les phases du cycle respiratoire (Lau et Hurst, 1999).

Pénétrations laryngées et aspirations trachéales

Lorsqu'il y a une brèche dans la coordination SU-DN-RES qui normalement mène adéquatement le lait de la cavité buccale jusqu'à l'œsophage, il peut s'ensuivre une pénétration laryngée ou une aspiration trachéale. Une pénétration laryngée est définie comme le passage de liquide sous l'épiglotte dans le vestibule laryngé. Une pénétration laryngée légère est reconnue en présence de liquide dans le 1/3 supérieur du vestibule alors qu'une pénétration laryngée dite profonde survient lorsque du liquide se rend jusqu'au niveau des plis vocaux. L'aspiration trachéale est définie par la présence de liquide sous le niveau des vraies cordes vocales. Une aspiration silencieuse survient lorsqu'aucune toux n'y est associée (Delaney et Arvedson, 2008). Une pénétration laryngée peut entraîner des conséquences tels une laryngite, un laryngospasme, une bradycardie ou une apnée et désaturation (Figure 4). L'aspiration trachéale peut, en plus, causer une bronchite, une pneumonite d'aspiration ou une pneumonie bactérienne (Ferrara et al., 2017). Les aspirations peuvent se produire avant, pendant et après une déglutition. En effet, un bolus mal formé qui entre dans le pharynx pourrait ne pas déclencher les réflexes appropriés permettant la fermeture du larynx. Aussi, lors de la réouverture du larynx après une déglutition, du lait résiduel dans la vallécule ou dans les sinus piriformes ou encore un reflux laryngopharyngé pourrait causer une pénétration laryngée, avec ou sans aspiration trachéale (Lau et Hurst, 1999).

Figure 4 – Mécanisme neurologique de l'apnée et de la bradycardie lors d'une stimulation laryngée

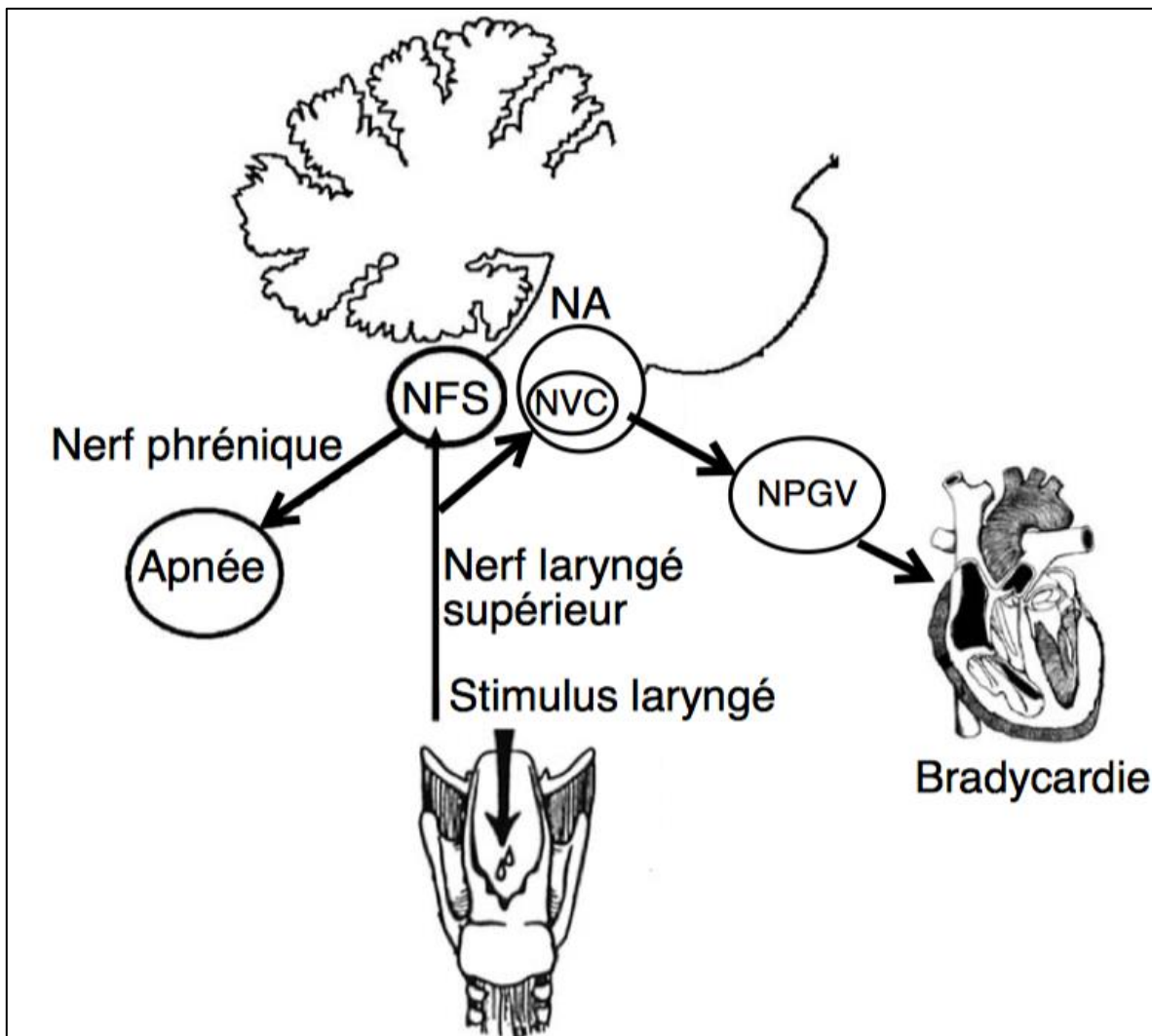


Figure adaptée de Praud (2010). Lors d'une stimulation laryngée (liquide dans le vestibule laryngé), la majorité des afférences du nerf laryngé supérieur font synapse dans le noyau du faisceau solitaire (NFS). Le NFS inhibe alors les motoneurones phréniques et cause une apnée. Une minorité des afférences du NFS connectent directement les neurones vagues cardiaques (NVC) dans le noyau ambigu. Une bradycardie est alors induite par l'inhibition des neurones post-ganglionnaires vagues (NPGV).

Approche proposée

La présente étude s'insère dans un continuum de recherche visant à fournir des informations physiologiques sur l'alimentation orale des nouveau-nés sous SRN. La sécurité de cette dernière fait l'objet d'un débat non résolu dans la littérature et les unités de soins cliniques pour nouveau-nés et nourrissons. Ceux-ci présentent fréquemment des difficultés respiratoires qui peuvent être, entre autres, dues à une bronchiolite virale aigüe sévère ou à la dysplasie bronchopulmonaire en cas de prématurité. À moyen terme, l'alimentation par gavage chez ces derniers pose problème puisqu'il retarde l'apprentissage de l'alimentation orale. Cet apprentissage se fait graduellement au fil des épisodes où le nouveau-né est alimenté oralement et constitue une étape primordiale dans son développement neurologique et moteur. Un retard d'initiation à l'alimentation orale peut entraîner des conséquences néfastes tels un retard de croissance, une aversion envers l'alimentation orale ou encore une hospitalisation prolongée (Park et al., 2015). En effet, une alimentation orale compétente est l'une des étapes à atteindre pour donner un congé à un nouveau-né (Davidson et al., 2013).

En présence d'une dysplasie bronchopulmonaire ou d'apnées-bradycardies, les prématurés convalescents sont de plus en plus traités avec les SRN (DeMauro et al., 2014) tels la PPCn ou les LNHD. Il est alors logique de penser à débiter l'alimentation orale sous SRN afin de prévenir les conséquences ci-haut mentionnées causées par un retard de l'initiation à l'alimentation orale. Cette pratique est de plus en plus courante bien qu'elle n'ait pas été prouvée sécuritaire (Dodrill et al., 2016). Alors que plusieurs auteurs croient qu'il est sécuritaire de combiner simultanément l'alimentation orale et la PPCn ou les LNHD (Hanin et al., 2015 ; Jadcherla et al., 2016 ; Glackin et al., 2017 ; Slain et al., 2017 ; Sochet et al., 2017), d'autres auteurs craignent une altération de la coordination SU-DN-RES par la pression positive ou un haut débit de gaz dans les voies aériennes et ainsi un accroissement du risque de pénétrations laryngées ou d'aspirations trachéales (Dodrill et al., 2016 ; Ferrara et al., 2017). Un autre article suggère qu'il est sécuritaire d'alimenter oralement des nouveau-nés sous PPCn, mais pas sous LNHD (Jadcherla et Bhandari, 2017).

L'objectif principal de mon étude est donc d'évaluer la sécurité de l'alimentation orale sous différents SRN chez un modèle animal d'agneau né à terme sans et avec une tachypnée standardisée (composant majeur des difficultés respiratoires). La sécurité, critère de jugement principal, sera évaluée à l'aide de plusieurs marqueurs cardiorespiratoires et par des études de vidéofluoroscopie. La coordination SU-DN-RES sera aussi mesurée, ainsi que l'efficacité de l'alimentation orale, comme critères de jugement secondaires. L'hypothèse est que tous les SRN testés sont sécuritaires lors de l'alimentation orale.

Avant-propos de l'article

Titre: Impact of nasal respiratory support and tachypnea on oral feeding in full-term newborn lambs

Auteurs : Charles Alain, Nathalie Samson, Charlène Nadeau, Jean-François Beaudoin, Camille Lienhart, Clément Counil, Jean-Paul Praud

Statuts de l'article : Article accepté au Journal of Applied Physiology le 24 Février 2021

Contribution des auteurs : Praud et Samson ont fait le devis de l'étude. Alain, Beaudoin, Nadeau, Praud et Samson ont élaboré les méthodologies expérimentales. Alain, Beaudoin, Lienhart, Nadeau et Samson ont réalisé les expérimentations. Alain, Counil, Lienhart, Nadeau et Samson ont fait les analyses. Alain, Praud et Samson ont écrit le manuscrit.

Résumé de l'article

Impact de différents supports respiratoires nasaux sur la sécurité de l'alimentation orale chez l'agneau nouveau-né

Contexte : Les prématurés convalescents atteints de dysplasie bronchopulmonaire, de même que les nourrissons avec bronchiolite virale aiguë sévère, requièrent fréquemment un support respiratoire nasal (SRN) telle une PPCn ou des LNHD. L'alimentation orale de ces nourrissons sous SRN demeure controversée par crainte d'aspirations menant à des événements cardiorespiratoires, tels que des apnées et/ou bradycardies et/ou désaturations. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la sécurité de l'alimentation orale sous différents SRN chez un modèle ovin nouveau-né.

Méthodes: 8 agneaux nés à terme et âgés de 4 à 5 jours ont été étudiés. Une instrumentation chirurgicale était réalisée sous sédation consciente et anesthésie locale afin d'enregistrer la succion, la déglutition, la respiration, l'ECG, la saturation artérielle en oxygène et les gaz du sang artériel (cathéter carotidien). Chaque agneau prenait sous vidéofluoroscopie 60 mL de lait, soit 2 biberons de 30 mL séparés par une pause de 30 secondes, dans quatre conditions randomisées [PPCn 6 cmH₂O, LNHD 7L/min, LNHD_{PPCn} et contrôle (sans SRN)]. L'étude se déroulait sur deux journées randomisées, avec et sans tachypnée standardisée induite par compression thoracique (brassard à tension artérielle gonflé). Des modèles statistiques linéaires généralisés multivariés ont permis de comparer les 4 SRN sur le plan de la sécurité (événements cardiorespiratoires, pénétrations laryngées et aspirations trachéales), la coordination succion-déglutition-respiration et l'efficacité de l'alimentation orale.

Résultats : Aucun support respiratoire n'a altéré la sécurité de l'alimentation orale, autant sur le plan des événements cardiorespiratoires (bradycardies, désaturations) que des aspirations trachéales. En effet, des pénétrations laryngées et/ou aspirations trachéales sont survenues au cours de 6 biberons parmi les 101 enregistrées sous vidéofluoroscopie.

Bien que l'analyse statistique ait conclu qu'aucune des 4 conditions de SRN n'a significativement augmenté le risque de pénétration laryngée ou d'aspiration, 97% (104/107) des pénétrations laryngées ont pu être observées en condition LNHD ou LNHD_{PPCn}. Des quintes de toux sont survenues dans seulement 7 séances d'alimentation parmi 64 et jamais simultanément à une pénétration laryngée ou une aspiration trachéale. La condition PPCn a altéré la coordination succion-déglutition-respiration sans toutefois compromettre la sécurité de l'alimentation orale. La PPCn a diminuée l'efficacité de l'alimentation, mais uniquement lorsque sans tachypnée. Par ailleurs la tachypnée n'a pas eu d'effet significatif sur la sécurité ni la coordination succion-déglutition-respiration.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'alimentation orale sous SRN est sécuritaire chez un nouveau-né à terme, même avec tachypnée. Ces résultats justifient de procéder à une étude similaire chez des agneaux prématurés, pour tester la sécurité de l'alimentation orale sous SRN en présence d'une immaturité du système nerveux.

Article

Nasal Respiratory Support and Tachypnea and Oral Feeding in Full-Term Newborn Lambs

Charles Alain,¹ Nathalie Samson,¹ Charlene Nadeau,¹ Jean-François Beaudoin,²
Camille Lienhart,¹ Clément Counil,¹ and Jean-Paul Praud¹

¹ Neonatal Respiratory Research Unit, Departments of Pediatrics and Pharmacology, Université de Sherbrooke, QC, Canada

² Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke (CIMS), Université de Sherbrooke, Qc, Canada

Author Contributions: NS, CN, JFB, and JPP conception and design of research; CA, NS, and CN performed experiments; CA, NS, and CN analyzed data; CA, NS, and JPP interpreted results of experiments; CA prepared figures; CA drafted manuscript; CA, NS and JPP edited and revised manuscript; All authors approved the final version of manuscript.

Running Head: Oral-feeding safety and nasal respiratory support

Address for Correspondence

Jean-Paul Praud MD PhD

Departments of Pediatrics and Pharmacology - Physiology

Université de Sherbrooke

Sherbrooke, QC, Canada, J1H 5N4

Email: jean-paul.praud@usherbrooke.ca

Phone: 819-346-1110, ext. 70477

ABSTRACT

Newborn infants with respiratory difficulties frequently require nasal respiratory support such as nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) or high-flow nasal cannulae (HFNC). Oral feeding of these infants under nasal respiratory support remains controversial out of fear of aspiration and cardiorespiratory events. The main objective of this study was to evaluate the safety of oral feeding under different types of nasal respiratory support in newborn lambs without or with tachypnea. Eight lambs aged 4 to 5 days were instrumented to record sucking, swallowing, respiration, ECG, oxygen saturation, and arterial blood gases. Each lamb was given two bottles of 30 mL of milk with a pause of 30 s under videofluoroscopy in four conditions [no respiratory support, nCPAP 6 cmH₂O, HFNC 7 L/min, HFNC_{CPAP} (= HFNC 7 L/min + CPAP 6 cmH₂O)] administered in random order. The study was conducted in random order over two days, with or without standardized tachypnea induced by thoracic compression with a blood pressure cuff. Generalized linear mixed models were used to compare the four nasal respiratory supports in terms of safety (cardiorespiratory events and aspiration), sucking–swallowing–breathing coordination, and efficacy of oral feeding. Results reveal that no nasal respiratory support impaired the safety of oral feeding. Most of the few laryngeal penetrations we observed occurred with HFNC_{CPAP}. Nasal CPAP modified sucking–swallowing–breathing coordination, whereas the efficiency of oral feeding decreased under HFNC_{CPAP}. Results were similar with or without tachypnea. In conclusion, oral feeding under nasal respiratory support is generally safe in a term lamb, even with tachypnea.

Keywords: oral feeding, continuous positive airway pressure, high-flow nasal cannula, newborn, sucking–swallowing–breathing coordination

INTRODUCTION

Noninvasive respiratory support (NRS), such as nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and high-flow nasal cannulae (HFNC), is routinely used in convalescing preterm infants with persisting respiratory impairment (25, 26, 47), as well as in full-term infants with various cardiorespiratory conditions such as neonatal respiratory distress (52), congenital heart anomalies (21), and acute viral bronchiolitis (32, 50). nCPAP and HFNC are, however, different. Indeed, while nCPAP distends the upper airways throughout the breathing cycle, HFNC continuously washes the upper airways with a gas delivered at a high flow rate. Importantly, HFNC might or might not have a significant effect on positive pressure, depending on the gas flow, the subject's weight, and the ratio between the nare and the cannula diameter (34).

With the increasing use of NRS in infants, oral feeding on NRS has become an area of active debate and research. In particular, one of the most challenging milestones for convalescing preterm infants is achieving safe and efficient full oral feeding. For preterm infants, this depends on many factors, the first being the developmental immaturity of sucking, swallowing, and breathing, and of sucking-swallowing-breathing coordination (51). Any delay in introducing oral feeding will lead to a longer hospital stay, increase costs of care, and result in growth failure, oral aversion, and neurodevelopmental impairment on the long term (35). Indeed, the prolonged use of NRS in preterm infants often delays the attainment of safe and full oral feeding. A few authors have advocated that controlled introduction of oral feeding is safe under NRS (12, 15, 16, 20, 24, 44, 45). Ferrara et al., however, showed that the incidence of deep penetration and aspiration during oral

feeding decreased significantly when infants were off nCPAP, although mild penetration and nasopharyngeal reflux remained the same with or without nCPAP (9). Beyond the typical situation of the convalescing and maturing preterm infant described above, the clinical relevance of studying oral feeding in infants under NRS has also led to several recent studies (44, 45, 49).

Given the persisting controversy on oral feeding in young infants—both preterm and full-term—under NRS, we initiated a research program in newborn ovine models a few years ago to gain new physiological knowledge on the effect of NRS on oral feeding in newborns. We have shown that bottle-feeding is safe in both healthy full-term (3) and preterm lambs (37) under nCPAP, as well as in healthy full-term lambs on HFNC therapy (38). Also, nCPAP appeared to decrease the number of swallows and the time needed to drink a whole 60-mL bottle. While reassuring from the safety standpoint, these results were all obtained in healthy animals not requiring NRS, which does not fully represent the majority of preterm or full-term infants on NRS. In addition, the absence of videofluoroscopy recording in our previous studies in lambs prevented us from assessing the presence of laryngeal penetration and/or tracheal aspiration.

From a research perspective, comparing several NRS conditions in a frail preterm or sick full-term infant is too risky; exposing such infants to radiation from repeated videographic studies is unacceptable. Carefully planned preclinical studies with an extensive recording—at times invasively—of cardiorespiratory function in an appropriate animal model yield the physiological knowledge required to design safer, more focused, and decisive clinical studies in infants. Hence, the main objective of this study in newborn

lambs with and without respiratory impairment was to assess the safety of bottle-feeding under two NRS conditions commonly used in convalescing preterm and/or full-term infants, i.e., nCPAP 6 cmH₂O and HFNC 7 L/min, compared to no respiratory support. A third NRS condition, namely HFNC_{nCPAP}—which is HFNC 7 L/min with the same positive airway pressure as CPAP 6 cmH₂O—was uniquely added under this main objective. This allowed for testing our overall hypothesis that adding positive airway pressure in the HFNC condition would be beneficial for bottle-feeding, as previously shown with CPAP in our preterm lamb model (37). Our secondary objective was to assess and compare sucking–swallowing–breathing coordination, as well as the efficiency of bottle-feeding under the same four conditions.

MATERIAL AND METHODS

The study was carried out in accordance with the recommendations of the Canadian Council on Animal Care. The protocol was approved by the Ethics Committee for Animal Care and Experimentation of the Université de Sherbrooke (protocol # 260-18BR). Eight male full-term, mixed-bred lambs—aged 4–5 days and weighing 3.1 ± 0.4 kg (mean \pm SD)—were included in the study.

Chronic Instrumentation and Recording Equipment

Details of the chronic instrumentation have been described elsewhere (37, 38). Briefly, surgery was performed under conscious sedation (ketamine 5 mg/kg intramuscularly) and local anesthesia (xylocaine 2%). Custom-built bipolar electrodes were inserted into both thyroarytenoid muscles to record electrical activity (EaTA), as an indication of swallows. A catheter was also inserted into the left external carotid artery to measure arterial blood gases. Lastly, a transcutaneous catheter was inserted between the 5th and 6th tracheal rings to monitor tracheal-pressure variations.

The instrumentation was completed immediately before the experiments with subcutaneous needle electrodes on the thorax to record electrocardiograms, elastic bands on the chest and abdomen to record lung-volume variations semiquantitatively (respiratory inductance plethysmography, Respitrace, Monitoring Systems, Miami Beach, FL), and a pulse-oximetry sensor (Masimo Radical, Masimo, Irvine, CA) at the base of the tail to record oxygen hemoglobin saturation (SpO₂).

Nasal continuous positive airway pressure was delivered with the Infant Flow (Cardinal Health, Dublin, OH, USA) nCPAP system, delivering variable-flow CPAP of 6 cmH₂O through a plastic nasal mask custom-made for newborn lambs (37, 38). A high nasal flow of 7 L/min of air was delivered with the Optiflow system (BC2755, Fisher & Paykel, Mississauga, ON, Canada) with small infant-size nasal cannulae. Finally, given our past observation that bottle-feeding efficiency was enhanced under nCPAP (6 cmH₂O) but not under HFNC (7 L/min) (38), we also studied a third type of NRS combining HFNC and a positive airway pressure of 6 cmH₂O (HFNC_{CPAP}). The latter was achieved with the Optiflow system at 7 L/min with small, medium, or large adult-size nasal cannulae—depending on the diameter of the lamb’s nares (30)—and by reducing leaks at the nares with dental-impression material (Examix, Henry Schein Canada, Notl, ON, Canada) in order to obtain an end-expiratory tracheal pressure of 6 cmH₂O.

For the purpose of this study, a bottle-feeding device (Figure 1) was developed in collaboration with a biomedical engineer at our center (JFB). This device consists of a 60-mL syringe milk reservoir connected by flexible tubing to an electronic solenoid valve (PeterPaul Electronics, New Britain, CT, USA). When manually activated by an operator, the valve allows milk to flow on demand by the animal until the preset volume has been consumed. A second length of tubing connects the other side of the valve to a teat centered on a round plastic support to help the lamb find the teat. A pressure catheter was introduced into the teat to monitor sucking activity. This system was mounted on a 3D-printed plastic platform that could be moved along a metal post in order to correctly adjust the height of the teat according to animal morphology. The angulation of the milk

reservoir (30°; Figure 1) was designed to minimize the impact of the liquid column pressure on the rate of milk transfer. Hence, when the valve was open, no milk would flow from the teat unless it was compressed. Although it was not measured, the design of the bottle-feeding device provided the same impact on the rate of milk transfer during all the experiments.

All bottle-feeding sessions were performed under videofluoroscopy (Phillips BV Pulsera C-Arm [Markham, ON, Canada]) to assess laryngeal penetration and/or tracheal aspiration. A mixture of 25% barium solution (Liquid POLIBAR PLUS, E-Z-EM, Anjou, QC, Canada) and 75% milk was used to achieve a proper radiological contrast. The C-Arm was operated in sequential mode and set to 12 frames/s with a fixed X-ray energy setting in the 49–53 kVp range with a current intensity of 0.4–0.8 mA, as required for contrast in a given subject. Physiological signals were transmitted wirelessly with our custom-designed radiotelemetry system (36) and continuously recorded with Acqknowledge software (version 4.1 Biopac Systems Canada, Montreal, QC, Canada). The entire recording period was video recorded with a webcam; an observer noted all events occurring during the recordings.

Design of the Study

All lambs were separated from their mothers upon arrival in our animal quarters in order to train them feed with our custom-made bottle-feeder and reduce nipple/teat confusion, as well as to prevent the stress occurring when they were separated from the ewe during recordings. Following surgical instrumentation, a 48-hour recovery period was

allowed, during which they were taught to feed on our bottle-feeder. The lambs were placed in a plexiglas chamber between bottle-feedings. Only reconstituted ewe milk was given to the lambs throughout the study.

Four randomly ordered (blocked randomization) NRS conditions were applied during bottle-feeding periods on two consecutive days: one with and the other without respiratory impairment, in a random order. The NRS conditions included no respiratory support (control), nCPAP 6 cmH₂O, HFNC 7 L/min, and HFNC_{CPAP}. Respiratory impairment was induced by inflating a blood-pressure cuff (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) around the thorax and the upper abdomen until the respiratory rate increased by 50% (= tachypnea).

Bottle-feeding was performed every three hours. Videofluoroscopic recordings began simultaneously with oral feeding and continued for 20 s thereafter. The lambs were comfortably positioned in a sling with loose restraints and offered two bottles of 30 mL of milk/barium from the bottle-feeder with a pause of 30 s between feedings. Each bottle was offered to the lambs a maximum of three times, after which the feeding session was considered over. Offering two bottles containing 30 mL of milk separated by a pause instead of one uninterrupted bottle of 60 mL allowed us to better mimick infant feeding, in which small volumes of milk are given to decrease the risk of aspiration. Recordings were continued under NRS for 5 min after the second bottle. Arterial blood was sampled at baseline before bottle-feeding and 1 and 5 min after the second 30 mL bottle.

Lambs were thereafter euthanized by an intravenous injection of pentobarbital (90 mg/kg).

Data Analysis

The raw EaTA signal was rectified and integrated, and moving time averaged (25 ms). The signals were analyzed during 20 s before bottle feeding (= baseline), throughout the two 30-mL bottles and during the first 30 s following the second 30-mL bottle in each of the four NRS conditions, with/without tachypnea. End-expiratory tracheal pressure was used to measure the positive pressure applied to the respiratory system by nCPAP, HFNC, and HFNC_{CPAP}.

The safety and efficiency of bottle-feeding, as well as the sucking–swallowing–breathing coordination (rhythmic stability of feeding), were quantified as described elsewhere (37, 38). The safety of bottle-feeding was quantified by computing the following variables: the number of heart-rate (HR) slowings (defined by a percentage decrease in HR $\geq 33\%$ for less than 5 s) and bradycardias (HR slowing > 5 s), the minimal HR (min^{-1}), the total duration of cardiac inhibition (s), the percentage decrease in HR (decrease in percentage from baseline HR to minimal HR during bottle-feeding), the minimal SpO₂ (%), the percentage decrease in SpO₂ (%), the number of coughs (defined by a distinctive audible sound combined with a brisk and short increase in tracheal pressure and EaTA), the number of laryngeal penetrations (presence of milk in the laryngeal vestibule above the glottis), and tracheal aspirations (presence of milk below the glottis) (9). The videofluoroscopic recordings were analyzed using a Radiant Dicom Viewer (version 5.0.0, Poznań, Poland, <https://www.radiantviewer.com/>)

The rhythmic stability of feeding was quantified by computing the time interval between two sucks (SU–SU) and between to swallows (SW–SW), as well as the SU–SW and SW–

breath (BR) intervals. The coefficients of variation [COV = standard deviation of the mean interval divided by the mean interval (10)] of SU–SU, SU–SW, SW–SW, and SW–BR intervals were also calculated. A lower COV value indicates a more stable rhythm (6). In addition, the percentage of feeding duration spent in apnea [defined as at least two missed breaths with an amplitude < 30 % compared to baseline breathing (37)] as well as the percentage of swallows occurring during an apnea was calculated. The efficiency of bottle-feeding was quantified by computing the feeding duration (s), the rate of milk transfer (mL/s), and the number of sucks (sucks/mL) and swallows (swallows/mL) needed to drink one mL of milk. Finally, the respiratory rate (RR), HR, mean SpO₂ and arterial blood gases (PaCO₂, PaO₂ and pH) were computed before the second 30 mL bottle and at 1 and 5 min afterwards.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with R V. 3.6.0 (R Core Team 2019, Vienna, Austria) with the help of a biostatistician from our research center. A total of 43 dependent variables were evaluated (Tables 1 to 3 and Supplemental Data, Tables 1 and 2) in order to compare the impact of the four NRS conditions on the safety, efficiency, and sucking–swallowing–breathing coordination during bottle-feeding with and without tachypnea. For each dependent variable, two separate generalized linear mixed-model analyses were performed, first according to the four different NRS conditions with a stratification for the first and second bottles and, second, according to the four different NRS conditions with the first and second bottles combined. All analyses were first conducted on the bottle-

feeding periods without tachypnea only and repeated for the bottle-feeding periods with tachypnea. Size effect of the tachypnea and bottle-feeding periods were calculated afterwards (Supplemental Data, Tables 3 and 4). Tuckey post-hoc analysis with Bonferroni correction was used for multiple comparisons of the mean differences between the conditions (a p value < 0.05 was deemed significant) and of the estimates (Supplemental Data, Tables 3 and 4). For each variable, the most representative distribution was selected based on the Aikaike information criterion. Gamma or normal distributions were used for continuous variables, while Poisson or negative binomial distributions were used for count variables. Bayesian distribution was also used for certain continuous and count variables when appropriate. Results are presented as median (Mdn) and first and third quartiles (Q1, Q3). The estimates (Supplemental Data, Tables 3 and 4) were mostly expressed as a risk ratio \pm 95% confidence interval. Estimates of continuous variables, for which normal or bayesian distributions were used, were computed as absolute effect size.

RESULTS

The median end-expiratory tracheal pressures with and without tachypnea are summarized in Figure 2 for all NRS conditions. In six cases (out of 128), a 30-mL bottle had to be offered more than once in order for the lamb to drink its whole content. Of note, five of those six cases occurred during nCPAP, when some lambs had difficulty reaching the teat. The last case was observed with HFNC. Bottle feeding was offered twice in three cases, three times in one case, and discontinued in two cases. Of note, as very few significant differences were observed between the first and second 30-mL bottles, except for efficiency (Supplemental Data, Table 3), results are presented with the two bottles combined.

Impact of Nasal Respiratory Support Without Tachypnea Safety of Bottle-feeding

One and five minutes after feeding, PaO₂ was higher and RR lower with nCPAP compared to baseline. In addition, five minutes after feeding, HR was higher with HFNC_{CPAP} compared to the other three NRS conditions (Table 1). None of the four NRS conditions significantly impacted the safety variables during bottle-feeding (Figure 3 and Supplemental Data, Table 1). Coughs were noted in only seven (out of 64) bottle-feeding periods. They all occurred after bottle-feeding, mostly immediately after feeding. Of note, they were never simultaneous with laryngeal penetration or tracheal aspiration. Lastly, no signs of infection or respiratory distress were observed in any lamb throughout the study duration, i.e., for 36 h after the beginning of bottle-feeding under NRS.

Table 2 presents the results from videofluoroscopy analysis. Laryngeal penetrations were observed 68 times during three different feeding periods in two lambs. Of note, although statistical analysis did not yield any significant difference, all episodes of laryngeal penetration except one occurred with HFNC_{CPAP}. Laryngeal penetration was accompanied by tracheal aspiration in two cases, only with HFNC_{CPAP}. Only one laryngeal penetration occurred with nCPAP.

Efficiency of Bottle-Feeding

The efficiency of bottle-feeding decreased with the HFNC_{CPAP} condition (Figure 4 and Supplemental Data, table 1). Indeed, HFNC_{CPAP} increased feeding duration, decreased the rate of milk transfer, and increased the number of sucks and swallows per milliliter.

Sucking–Swallowing–Breathing Coordination

Nasal CPAP increased the duration of the SU–SU, SW–SW and SU–SW intervals (Figure 5 and Supplemental Data, Table 1). The SW–BR interval was greater with HFNC_{CPAP} than HFNC. In addition, SW–SW COV was lower with HFNC than nCPAP or HFNC_{CPAP}.

Impact of Imposed Tachypnea on Bottle-Feeding

Standardized tachypnea—50% increase in baseline respiratory rate (RR)—was successfully implemented in all lambs and under all conditions. The RR measured at 1 and 5 minutes after bottle-feeding do not show the induced 50% increase (Supplemental Data, Table 4), because the respiratory support alleviated the tachypnea. Apart from

tachypnea, close observation did not reveal any other sign of significant respiratory distress in any lamb. Figures 3 to 5, Table 3, and Table 2 in Supplemental Data provide detailed results on the safety, efficacy, and coordination in tachypneic lambs. Results show that no NRS condition jeopardized the safety of bottle-feeding. On the contrary, nCPAP significantly increased the minimal SaO_2 during feeding (Figure 3). Similar to the non-tachypneic condition, coughs were very rare (following only 2 out of 64 bottle-feeding sessions) and occurred immediately after feeding. No laryngeal penetrations or tracheal aspirations were observed simultaneous to coughing. In addition, as for the non-tachypneic condition, no signs of infection or respiratory distress were observed in any lamb throughout the study duration, i.e., for 36 h after the beginning of bottle-feeding under NRS. Efficacy of bottle-feeding was not altered by any NRS condition. With regard to sucking–swallowing–breathing coordination, nCPAP again increased the duration of the SU–SU, SW–SW, and SU–SW intervals compared to the other NRS conditions. In addition, SW–BR COV was higher with nCPAP compared to the other conditions, and SU–SU COV was higher with nCPAP and HFNC_{CPAP}.

Videofluoroscopy analysis (Table 2) revealed that none of the three NRS significantly increased the risk of tracheal aspiration or laryngeal penetration in the tachypneic condition. Twenty-one laryngeal penetrations, however, were observed during one feeding session with HFNC_{CPAP}, and 16 laryngeal penetrations and one tracheal aspiration during one feeding session with HFNC. Of note, only two laryngeal penetrations occurred in the no NRS condition.

Compared to the non-tachypneic condition, the following variables were significantly increased with tachypnea (Supplemental Data, Tables 3 and 4): number of heart slowings, feeding time, duration of SW–SW, and SU–SW intervals, respiratory rate before feeding, heart rate and respiratory rate at one and five minutes after bottle-feeding, and PaCO₂ one minute after bottle feeding. Conversely, the percentage of feeding time spent in apnea; percentage of swallows occurring during an apnea; SW–BR interval; and SpO₂, PaO₂, and pH at one and five minutes after bottle-feeding decreased significantly.

DISCUSSION

Overall, results from the present study show that nCPAP, HFNC, and HFNC_{CPAP} did not impact negatively the safety of oral feeding in full-term newborn lambs, based on several cardiorespiratory markers. Using videofluoroscopy, we observed a few laryngeal penetrations (and more rarely tracheal aspirations), which were virtually confined to HFNC and especially HFNC_{CPAP}. The latter also reduced oral-feeding efficiency in the non-tachypneic condition. Importantly, the safety of bottle-feeding under nasal respiratory support was not jeopardized by inducing tachypnea.

The practice of orally feeding newborns suffering from bronchopulmonary dysplasia while on nCPAP or HFNC remains controversial for fear of triggering cardiorespiratory events or aspiration pneumonia, or aggravating bronchopulmonary dysplasia (5, 8, 9). While some experts strongly advise against oral feeding convalescing preterm infants under NRS, several neonatal units begin oral feeding based on various oral-feeding readiness assessment charts (7, 24, 41). The safety of oral feeding under HFNC has also been reported in young infants with acute viral bronchiolitis (44, 45, 49). There is, however, no clinical data to guide the choice between HFNC and nCPAP with regards to safety during oral feeding. HFNC might appear more convenient and safer than nCPAP for oral feeding at first sight due to less positive pressure applied to the upper airways. A 2017 editorial by Jadcherla SR et al., however, suggested that oral feeding under nCPAP was safe in selected convalescent preterms with BDP, if they evidenced adequate sucking–swallowing–breathing coordination and aero-digestive reflexes. Conversely, HFNC might be detrimental because it generates inconstant and low positive airway pressure, which

does not adequately alleviate respiratory impairment (18, 34, 48). In an effort to answer some questions around this debate, the present study was designed to provide physiological information about oral-feeding safety and sucking–swallowing–breathing coordination with and without tachypnea.

Safety of Oral Feeding while on Nasal Respiratory Support

The main objective of the present study was to assess the safety of oral feeding under several NRS conditions in newborn lambs. Looking at cardiorespiratory events, none of the nCPAP 6 cmH₂O, HFNC 7 L/min, or HFNC_{CPAP} stood out negatively regarding safety (Figure 3 and Supplemental Data, Tables 1 and 2). The few statistically significant differences observed between the four NRS conditions on arterial blood gases are likely too small to be of any physiological significance. Hence, even in the presence of significant tachypnea, none of the NRS conditions studied increased the risk of cardiorespiratory events during bottle-feeding in full-term newborn lambs (Supplemental Data, Table 2).

In addition to the absence of cardiorespiratory events in any NRS condition, videofluoroscopy analysis brought out very few laryngeal penetrations or tracheal aspirations. The fact that the results were similar in the presence of tachypnea constitutes novel and important information. Of note, our results obtained in full-term lambs are in general agreement with several past studies reporting the absence of any sign of aspiration or respiratory distress in convalescing preterm infants with chronic lung disease fed orally while on nCPAP (12, 15, 20, 42). In contrast, one report on convalescent preterm newborns revealed an increased risk of laryngeal penetrations and tracheal

aspirations events while on nCPAP (9). The reasons for this discrepancy are unclear. In addition, an intriguing but important and unique result from the present study is that, although rare, laryngeal penetrations and tracheal aspirations occurred almost exclusively with HFNC, especially with HFNC_{CPAP}, for unknown reasons. This suggests that nCPAP might be safer than HFNC, particularly when the latter imposes significant positive pressure on the airways. Finally, the observation that tracheal aspirations or laryngeal penetrations did not trigger coughing might be related to immaturity of the cough reflex originating from the airways (19), while the rare coughs we observed—apart from laryngeal penetrations or tracheal aspirations—could have been triggered by esophageal stimulation (19). Overall, together with the observation of very few laryngeal penetrations/tracheal aspirations during bottle-feeding—attesting of the maturity of the pharyngo-glottal closure reflex—our results suggest the possibility of a relative immaturity of airway vs. foregut mucosal receptor function in the full-term newborn lamb.

Impact of Nasal Respiratory Support on Sucking–Swallowing–Breathing Coordination

An adequate sucking–swallowing–breathing coordination is needed for safe oral feeding (43). In our full-term lamb model, the four NRS conditions evidenced no differences in the percentage of time spent in apnea and the percentage of swallows occurring in apnea (ranging for 20% to 40%). This suggests that, whatever the NRS condition, the full-term lambs adopted similar sucking–swallowing–breathing strategies to successfully feed orally without compromising their cardiorespiratory status. Our study also revealed that nCPAP increased the duration of the SU–SU, SW–SW and SU–SW intervals without

jeopardizing the safety of oral feeding. Of note, although statistically significant, this increase remains very mild—hence, of uncertain physiological significance—. This result, however, might be related to the nonnutritive swallowing inhibition we previously showed with nCPAP (40), which was likely via stimulation of bronchopulmonary receptors (39). Interestingly, the increased duration of SU–SU, SW–SW and SU–SW did not increase feeding duration, each bolus of milk being of greater volume. Overall, nCPAP appears as a safe means of delivering NRS for bottle-feeding in full-term newborn lambs.

Of note, it has been well documented in both humans (2, 10, 11) and animal models (1, 29, 37) that the sucking–swallowing–breathing coordination is different in preterm vs. full-term subjects. In the past, we have shown that nCPAP substantially increases the percentage of nutritive swallows occurring during an apnea in preterm lambs (37). It would therefore be a mistake to assume that the results herein for full-term lambs would be valid for preterm lambs.

Impact of Nasal Respiratory Support on Oral-Feeding Efficiency

Surprisingly, the increase in feeding efficiency we previously reported with nCPAP compared to no NRS or HFNC (37, 38) was not replicated in the present study. We hypothesize this is related to the use of videofluoroscopy, which prevented an experimenter from being near the lambs to offer the bottle, as was the case in our past studies without videofluoroscopy. Conversely, during videofluoroscopy, lambs had to drink by themselves from our custom-made bottle-feeding device, and we noted that

lambs had some difficulty drinking from the device when they were wearing the nCPAP mask due to its size.

HFNC_{CPAP} decreased oral-feeding efficiency. This was only observed, however, in the non-tachypneic condition, which raises the question of this result's actual relevance in clinical conditions with respiratory impairment.

Newborn-Lamb Model to Study the Effect of Nasal Respiratory Support on Oral Feeding

Several reasons justify conducting preclinical studies in newborn lambs. The search for the most complete physiological information requires surgical instrumentation and repeated radiation exposure, as well as the comparison of different NRS conditions, including no NRS, which would not be feasible in infants requiring a specific respiratory support. We believe that carefully planned preclinical studies in newborn lambs is a prerequisite to gaining the physiological knowledge required to design safer, more focused, and more decisive clinical studies in human infants.

Although the function and anatomy of the upper aerodigestive tract of newborn lambs and human infants bear many similarities, certain obvious limitations of our lamb model must be pointed out. First, human infants are fed by a caregiver in a partly supine/upright position, while lambs in the present study fed by themselves from a feeding device while in a prone position (18). Second, lambs drink from a bottle more rapidly than infants (37). In addition, results obtained in full-term newborn lambs cannot be considered readily applicable to the convalescing preterm infant under NRS for treating bronchopulmonary dysplasia. Our current results are, however, important as a first step in assessing the

effect of prematurity in forthcoming studies in our preterm-lamb model (4, 37). In addition, results in full-term lambs are relevant for the oral feeding of full-term human infants under NRS for various respiratory impairments, e.g., during acute viral bronchiolitis, as previously discussed in a series of three publications (44, 45, 49).

The use of thoracic compression was an important feature of the present study design and aimed to reproduce tachypnea, the most frequent physical sign presented by an infant with a respiratory impairment such as with bronchopulmonary dysplasia or acute viral bronchiolitis (27, 28, 31). While our method did not reproduce the pathophysiology of any acute or chronic lung disease in any way, it made it possible to easily induce standardized tachypnea in all lambs. The first evidence that this tachypnea was clinically significant lies with blood-gas analyses showing lower PaO_2 and SpO_2 values and higher heart rate and PaCO_2 (Supplemental Data, Table 4). Further evidence comes from the lower percentage of feeding time in apnea in the tachypneic condition and lower percentage of swallows in apnea (Supplemental Data, Table 3). Aside from an increase in heart slowings, the presence of tachypnea did not alter the safety or efficiency of oral feeding (Supplemental Data, Table 3).

The premise that led us to split the bottle-feeding periods in two was to better mimic the practice in infants, with whom bottle-feeding is usually given with pauses (22). We did not, however, observe any systematic differences between the first and second half of the bottle in the present experiment in full-term lambs in terms of safety or SU–SW–BR coordination. Only the efficacy was reduced in the second bottle-feeding period

(Supplemental Data, Table 3). This can be explained by the animals being partly satiated after the first 30-mL bottle.

Limitations of Our Study

Our videofluoroscopy equipment precluded the use of a rate higher than 12 frames/s, which is slightly below the rate of 15 frames/s advocated for videofluoroscopic swallowing studies in pediatrics to decrease radiation exposure (17, 23, 33). On the other hand, high-speed videofluoroscopy in infant pigs (100 frames/s) allowed for documenting more penetrations and aspirations than did lower rates (13, 14, 46). The clinical relevance of laryngeal penetration and/or tracheal aspiration events detected by high-speed videofluoroscopy in infants remains, however, to be established. In light of these unknowns, although we acknowledge that we might have missed some laryngeal penetrations or tracheal aspirations without immediate cardiorespiratory consequences, that might be not clinically important. We also acknowledge that a chest X-ray might have usefully complemented our clinical observation of the lambs throughout the study to further exclude lung aspiration. In addition, our study design does not give any information on delayed consequences of aspiration, such as pneumonia or aggravation of chronic lung disease. Of note, however, past studies did not find an increased rate of pneumonia or aggravation of chronic lung disease in preterm infants fed under nCPAP or HFNC (12, 15, 42).

CONCLUSION

Results of the present study suggest that orally feeding full-term lambs with tachypnea while on nCPAP, HFNC, or HFNC_{CPAP} is generally safe. Notably, although rare, laryngeal penetrations mostly occurred with HFNC and HFNC_{CPAP}. In addition, nCPAP modified without impairing sucking–swallowing–breathing coordination. The present results will have to be completed with a similar study on oral feeding under nasal respiratory support in preterm lambs with and without tachypnea to assess the effect of prematurity and better mimic a convalescent human preterm infant. Altogether, we believe that results from studies in lambs will constitute relevant physiological knowledge to better design clinical investigations on oral feeding in the frail convalescing preterm infant under nasal respiratory support.

REFERENCES

1. Ballester A, Gould F, Bond L, Stricklen B, Ohlemacher J, Gross A, DeLozier K, Buddington R, Buddington K, Danos N, German RZ. Maturation of the coordination between respiration and deglutition with and without recurrent laryngeal nerve lesion in an animal model. *Dysphagia* 33:627-635, 2018.
2. Barlow SM. Oral and respiratory control for preterm feeding. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17:179-86, 2009.
3. Bernier A, Catelin C, Ahmed MA, Samson N, Bonneau P, Praud JP. Effects of nasal continuous positive-airway pressure on nutritive swallowing in lambs. *J Appl Physiol* 112: 1984-91, 2012.
4. Boudaa N, Samson N, Carrière V, Germim PS, Pasquier JC, Bairam A, Praud JP. Effects of caffeine and/or nasal CPAP treatment on laryngeal chemoreflexes in preterm lambs. *J Appl Physiol* 114: 637-46, 2012.
5. Canning A, Fairhurst R, Chauhan M, Weir KA. Oral Feeding for Infants and Children Receiving Nasal Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula Respiratory Supports: A Survey of Practice. *Dysphagia* 35:443-454, 2020.
6. Da Costa SP, Van Den Engel-Hoek L, Bos AF. Sucking and swallowing in infants and diagnostic tools. *J Perinatol* 28: 247-257, 2008.
7. Davidson E, Hinton D, Ryan-Wenger N, and Jadcherla S. Quality improvement study of effectiveness of cue-based feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia in the neonatal intensive care unit. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 42: 629-640, 2013.

8. Dodrill P, Gosa M, Thoyre S, Shaker C, Pados B, Park J, DePalma N, Hirst K, Larson K, Perez J, Hernandez K. FIRST, DO NO HARM: a response to “oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula”. *Dysphagia* 31:781-782, 2016.
9. Ferrara L, Bidiwala A, Sher I, Pirzada M, Barlev D, Islam S, Rosenfeld W, Crowley CC, Hanna N . Effect of nasal continuous positive airway pressure on the pharyngeal swallow in neonates. *J Perinatol* 37: 398-403, 2017.
10. Gewolb IH, Vice FL, Schweitzer-Kenney EL, Taciak VL, Bosma JF. Developmental patterns of rhythmic suck and swallow in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 43: 22-27, 2001.
11. Gewolb IH, Vice FL. Maturational changes in the rhythms, patterning, and coordination of respiration and swallow during feeding in preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol* 48:589-94, 2006.
12. Glackin SJ, O’Sullivan A, George S, Semberova J, Miletin J. High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102: 329-332, 2017.
13. Gould FDH, Lammers AR, Ohlemacher J, Ballester A, Fraley L, Gross A, German RZ. The physiologic impact of unilateral recurrent laryngeal nerve (RLN) lesion on infant oropharyngeal and esophageal performance. *Dysphagia* 30:714-22, 2015.
14. Gould FDH, Ohlemacher J, Lammers AR, Gross A, Ballester A, Fraley L, German RZ. Central nervous system integration of sensorimotor signals in oral and pharyngeal

structures: Oropharyngeal kinematics response to recurrent laryngeal nerve lesion. *J Appl Physiol* 120:495-502, 2016.

15. Hanin M, Nuthakki S, Malkar MB, Jadcherla SR. Safety and efficacy of oral feeding in infants with BPD on nasal CPAP. *Dysphagia* 30: 121-127, 2015.

16. Hasan SU, Lodha AK, Yusuf K, Dalglish S. Physiological Basis of Neonatal Aerodigestive Difficulties in Chronic Lung Disease. *Clin Perinatol* 47:277-299, 2020.

17. Hiorns MP, Ryan MM. Current practice in paediatric videofluoroscopy. *Pediatr Radiol* 36:911-919, 2006.

18. Jadcherla SR, Bhandari V. "Pressure" to feed the preterm newborn: associated with "positive" outcomes? *Pediatr Res* 82: 899-900, 2017.

19. Jadcherla SR, Hasenstab KA, Shaker Reza, Castile RG. Mechanisms of cough provocation and cough resolution in neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 78: 462-469, 2015.

20. Jadcherla SR, Hasenstab KA, Sitaram S, Clouse BJ, Slaughter JL, Shaker R. Effect of nasal noninvasive respiratory support methods on pharyngeal provocation-induced aerodigestive reflexes in infants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310: 1006-1014, 2016.

21. Kamerkar A, Hotz J, Morzov R, Newth CJL, Ross PA, Khemani RG. Comparison of Effort of Breathing for Infants on Nasal Modes of Respiratory Support. *J Pediatr* 185:26-32, 2017.

22. Law-Morstatt L, Judd DM, Snyder P, Baier RJ, Dhanireddy R. Pacing as a treatment technique for transitional sucking patterns. *J Perinatol* 23: 483-488, 2003.

- 23 Layly J, Marmouset F, Chassagnon G, Bertrand P, Sirinelli D, Cottier JP, Morel B. Can we reduce frame rate to 15 images per second in pediatric videofluoroscopic swallow studies? *Dysphagia* 35:296-300, 2020.
24. Leder SB, Siner JM, Bizzarro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA. Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula. *Dysphagia* 31: 154-159, 2016.
25. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003212, 2017.
26. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD005384, 2016.
27. Mahajan V, Tiwari M, Arya A, Tiwari A, Chawla D, Saini SS. Clinical predictors of hospital admission in acute lower respiratory tract infection in 2 months to 2-year-old children. *Respirology* 21: 350-356, 2016.
28. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 279: 308-313, 1998.
29. Mayerl CJ, Gould FDH, Bond LE, Stricklen BM, Buddington RK, German RZ. Preterm birth disrupts the development of feeding and breathing coordination. *J Appl Physiol* 126:1681-86, 2019.
30. Mazmanyanyan P, Darakchyan M, Pinkham MI, Tatkov S. Mechanisms of nasal high flow therapy in newborns. *J Appl Physiol* 128:822-829, 2020.

31. McCain GC, Del Moral T, Duncan RC, Fontaine JL, Pino LD. Transition from gavage to nipple feeding for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Nurs Res* 61: 380-387, 2012.
32. Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, Baleine J, Durand S, Combes C, Douillard A, Cambonie G, Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 43: 209-216, 2017.
33. Mulheren RW, Azola A, González-Fernández M. Do ratings of swallowing function differ by videofluoroscopic rate? An exploratory analysis in patients after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 100: 1085-1090, 2019.
34. Nasef N, El-Gouhary E, Schurr P, Reilly M, Beck J, Dunn M, Ng E. High-flow nasal cannulae are associated with increased diaphragm activation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Acta Paediatr* 104: 337-343, 2015.
35. Park J, Knafl G, Thoyre S, Brandon D. Factors associated with feeding progression in extremely preterm infants. *Nurs Res* 64: 159-167, 2015.
36. Samson N, Dumont S, Specq ML, Praud JP. Radio telemetry devices to monitor breathing in non-sedated animals. *Respir Physiol Neurobiol* 179: 111-118, 2011.
37. Samson N, Michaud A, Othman R, Nadeau C, Nault S, Cantin D, et al. Nasal continuous positive airway pressure influences bottle-feeding in preterm lambs. *Pediatr Res* 82: 926-933, 2017.

38. Samson N, Nadeau C, Vincent L, Cantin D and Praud J-P. Effects of nasal continuous positive airway pressure and high-flow nasal cannula on sucking, swallowing, and breathing during bottle-feeding in lambs. *Front Pediatr* 5: 2018.
39. Samson N, Roy B, Ouimet A, Moreau-Bussière F, Dorion D, Mayer S, Praud JP. Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on nonnutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* 105: 1083-1090, 2008.
40. Samson N, St-Hilaire M, Nsegbe E, Reix P, Moreau-Bussiere F, Praud JP. Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *J Appl Physiol* 99: 1636-1642, 2005.
41. Shetty S, Hunt K, Douthwaite A, Athanasiou M, Hickey A, Greenough A. High-flow nasal cannula oxygen and nasal continuous positive airway pressure and full oral feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 101: 408-411, 2016.
42. Shimizu D, Araki S, Kawamura M, Kuwamura M, Suga S, Miyake F, Ichikawa S, Kinjo T, Kusuhara K. Impact of High Flow Nasal Cannula Therapy on Oral Feeding in Very Low Birth Weight Infants with Chronic Lung Disease. *J UOEH* 41:131-138, 2019.
43. Simpson C, Schanler RJ, Lau C. Early introduction of oral feeding in preterm infants. *Pediatrics* 110: 517-522, 2002.
44. Slain KN, Martinez-Schlurmann N, Shein SL, Stormorken A. Nutrition and high-flow nasal cannula respiratory support in children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 7: 256-262, 2017.

45. Sochet AA, McGee JA, October TW. Oral nutrition in children with bronchiolitis on high-flow nasal cannula is well tolerated. *Hosp Pediatr* 7: 249-255, 2017.
46. Stricklen BM, Bond LE, Gould FDH, German RZ, Mayerl CJ. Swallow Safety in Infant Pigs With and Without Recurrent Laryngeal Nerve Lesion. *Dysphagia* 35:978-984, 2020.
47. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD001243, 2016.
48. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 173: 50-55, 2016.
49. Tracy MC, Cornfield DN. Children With Bronchiolitis on High-Flow Nasal Cannula: To Feed or Not Feed, That Is Not the Only Question. *Hosp Pediatr* 7: 297-299, 2017.
50. Vahlkvist S, Jürgensen L, la Cour A, Markoew S, Petersen TH, Kofoed PE. High flow nasal cannula and continuous positive airway pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 179: 513-518, 2020.
51. Viswanathan S, Jadcherla S. Feeding and Swallowing Difficulties in Neonates: Developmental Physiology and Pathophysiology. *Clin Perinatol* 47:223-241, 2020.
52. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 131:1482-90, 2013.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the help of Samuel Lemaire-Paquette and Marie-Pierre Garant, biostatisticians from the Clinical and Epidemiological Research Unit of the Sherbrooke University Hospital Research Center, for statistical analyses. The study was supported by grants from the Canadian Institutes for Health Research, the Canadian Foundation for Innovation, and the Foundation of Stars (Quebec) allocated to J.-P. Praud. C. Alain is a MD/MSc scholar of the Centre de Recherche Médicale de l'Université de Sherbrooke (CRMUS). J.-P. Praud is a member of the Sherbrooke University Hospital Research Center and the holder of the Canada Research Chair in Neonatal Respiratory Physiology.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Custom-designed bottle-feeding device

This custom-designed bottle-feeding device allowed us to standardize the volume of milk given, as well as to record sucking via a pressure catheter inside the teat. The pressure catheter was connected to a wireless transmitter that relayed the sucking pressure to a computer.

Figure 2: Tracheal pressure in the four nasal respiratory support conditions studied

Median tracheal pressure was measured at the end of expiration for each nasal respiratory support condition just before bottle feeding (N=8). A generalized linear mixed model analysis was performed using a normal distribution. Results are presented as median (Q1, Q3); * indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$). There is no significant difference between the pressures delivered with nCPAP and HFNC_{CPAP} in both the tachypneic and non-tachypneic conditions.

CTRL = control condition (no respiratory support), nCPAP = nasal continuous positive airway pressure at 6 cmH₂O, HFNC = high-flow nasal cannulae at 7 L/min, HFNC_{CPAP} = high-flow nasal cannulae at 7 L/min with pressure equivalent to nCPAP.

Figure 3: Safety of oral feeding in the four nasal respiratory support conditions studied

Four variables are displayed to illustrate cardiorespiratory events for each nasal respiratory support, with (white boxes) and without (grey boxes) tachypnea in the same eight lambs. Results are presented as median (Q1, Q3); * indicates a statistically

significant difference ($p < 0.05$). Of note, the two significant differences show an enhanced safety compared to the control condition. Please see Figure 2 for abbreviations.

Figure 4: Efficiency of oral feeding in the four nasal respiratory support conditions studied

Four variables are displayed to illustrate feeding efficiency for each nasal respiratory support, with (white boxes) and without (grey boxes) tachypnea in the same eight lambs. Results are presented as median (Q1, Q3); * indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$). Please see Figure 2 for abbreviations. Overall, HFNC_{CPAP} shows the less favorable profile for feeding efficiency in the absence of tachypnea.

Figure 5: Sucking-swallowing-breathing coordination during oral feeding in the four nasal respiratory support conditions studied

Six variables are displayed to illustrate sucking-swallowing-breathing coordination for each nasal respiratory support, with (white boxes) and without (grey boxes) tachypnea in the same eight lambs. Results are presented as median (Q1, Q3); * indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$). Please see Figure 2 for abbreviations. Notably, only nCPAP significantly increased the SU-SU, SW-SW, and SU-SW intervals.

FIGURES

Figure 1

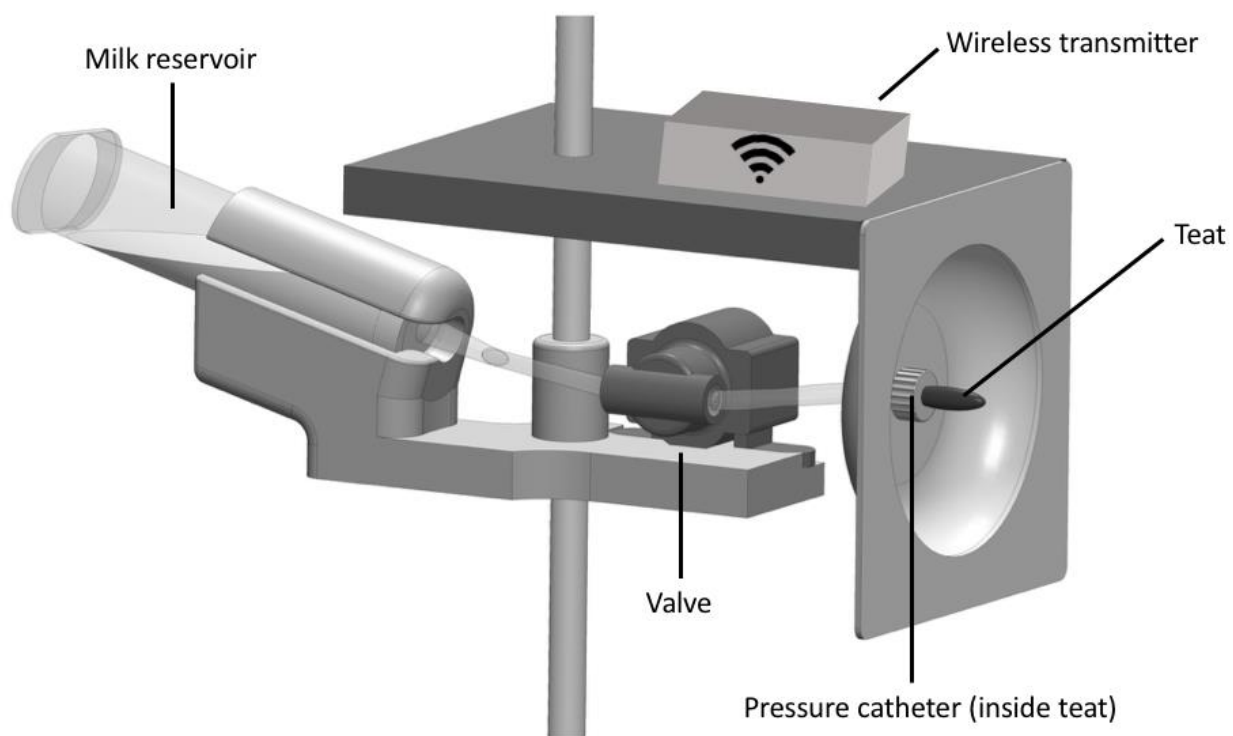


Figure 2

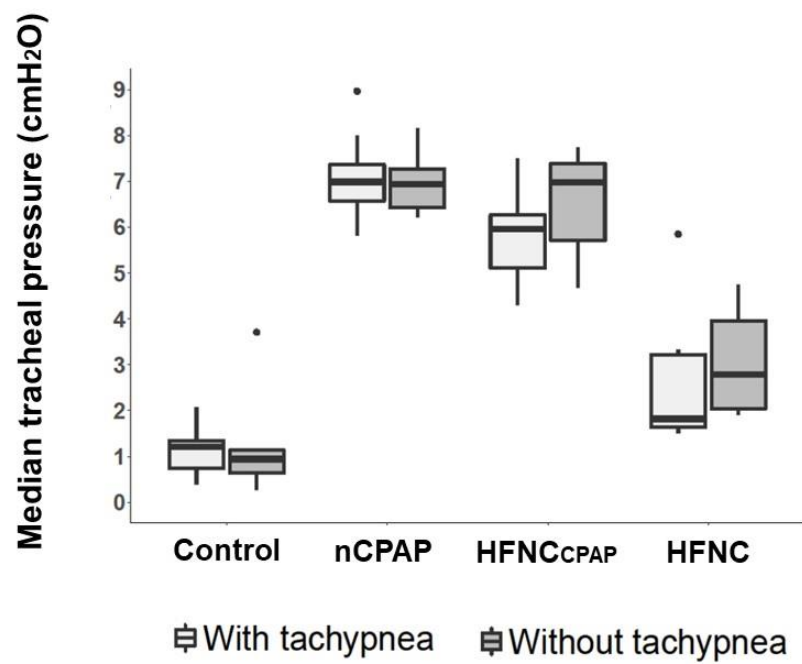


Figure 3

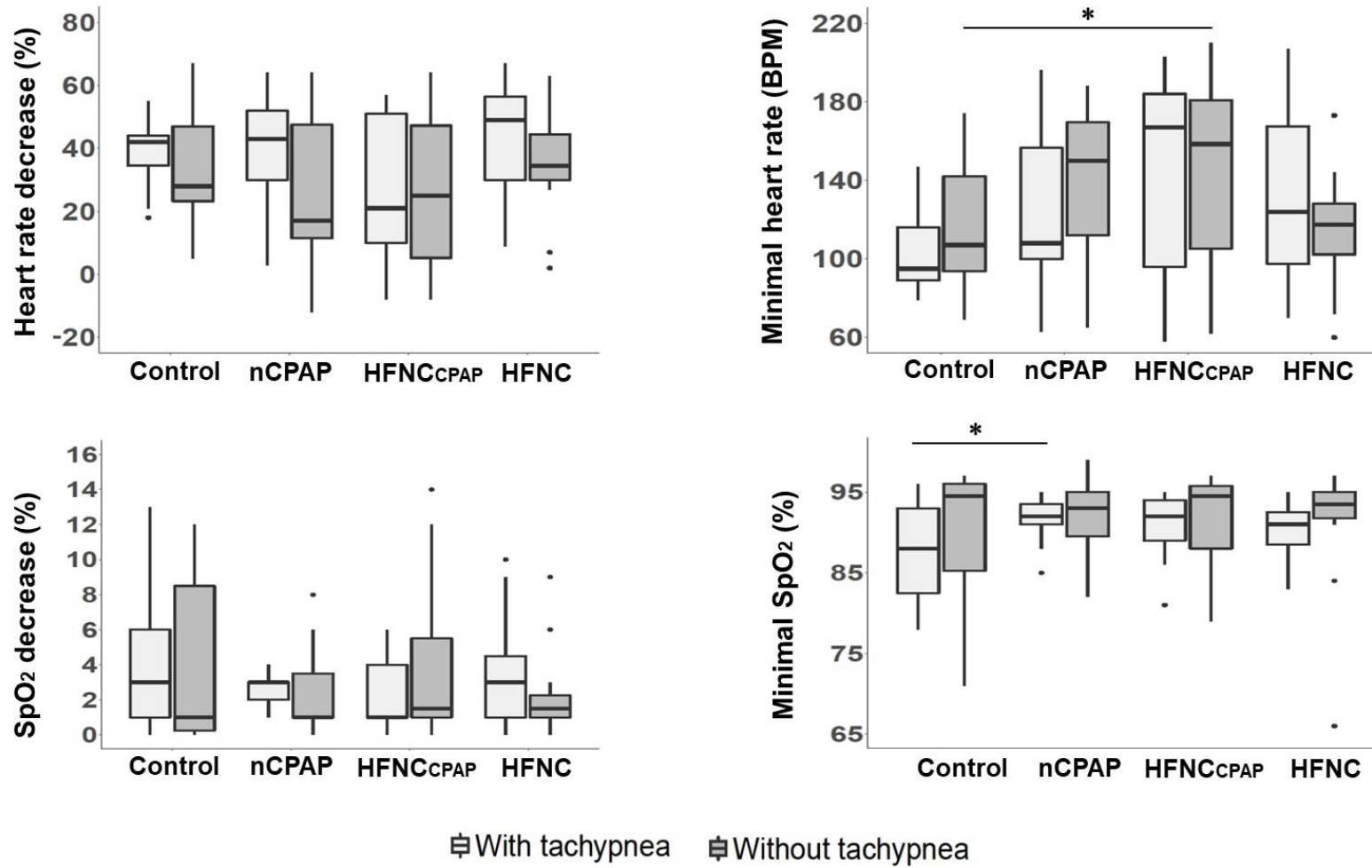


Figure 4

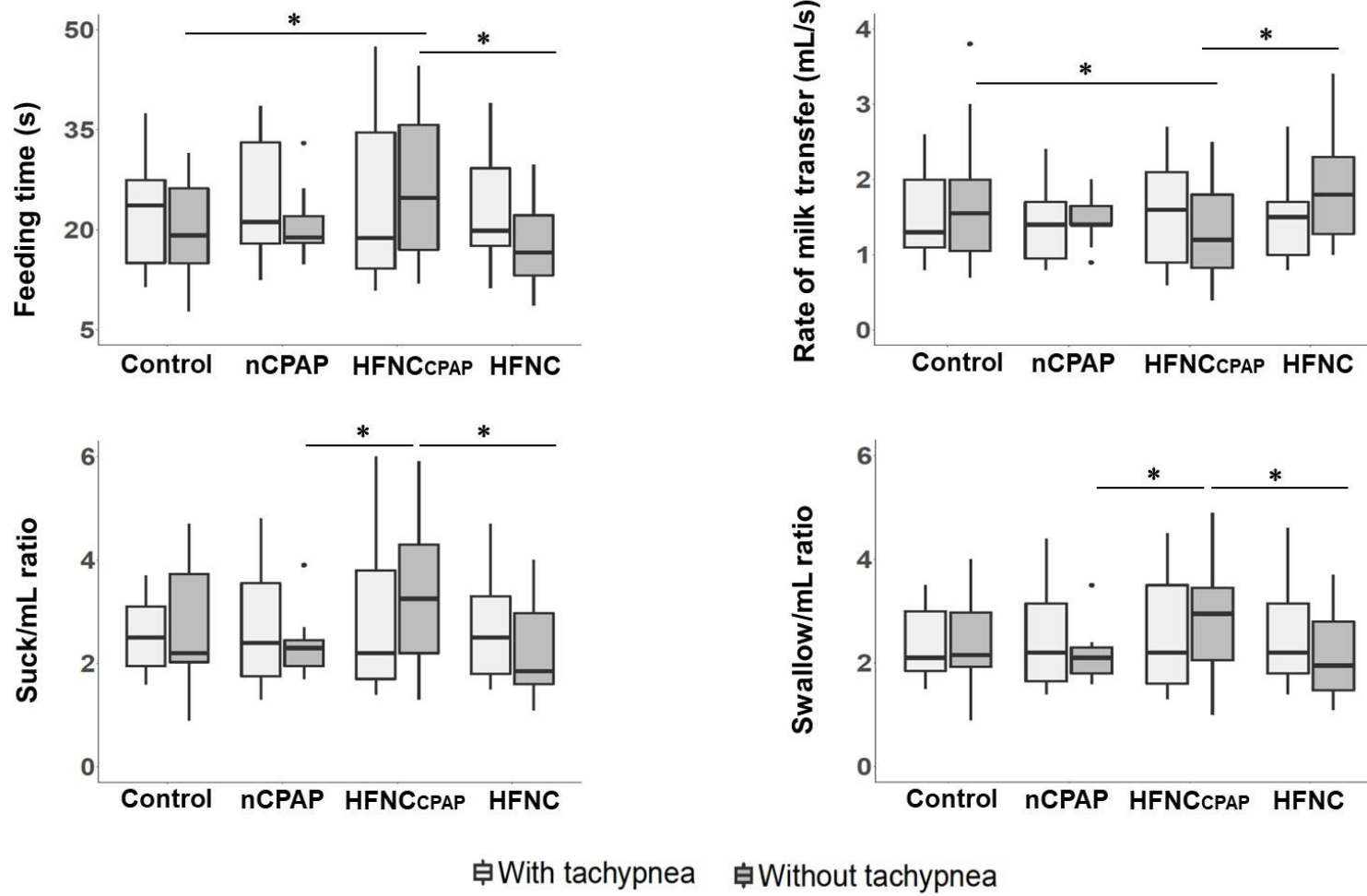
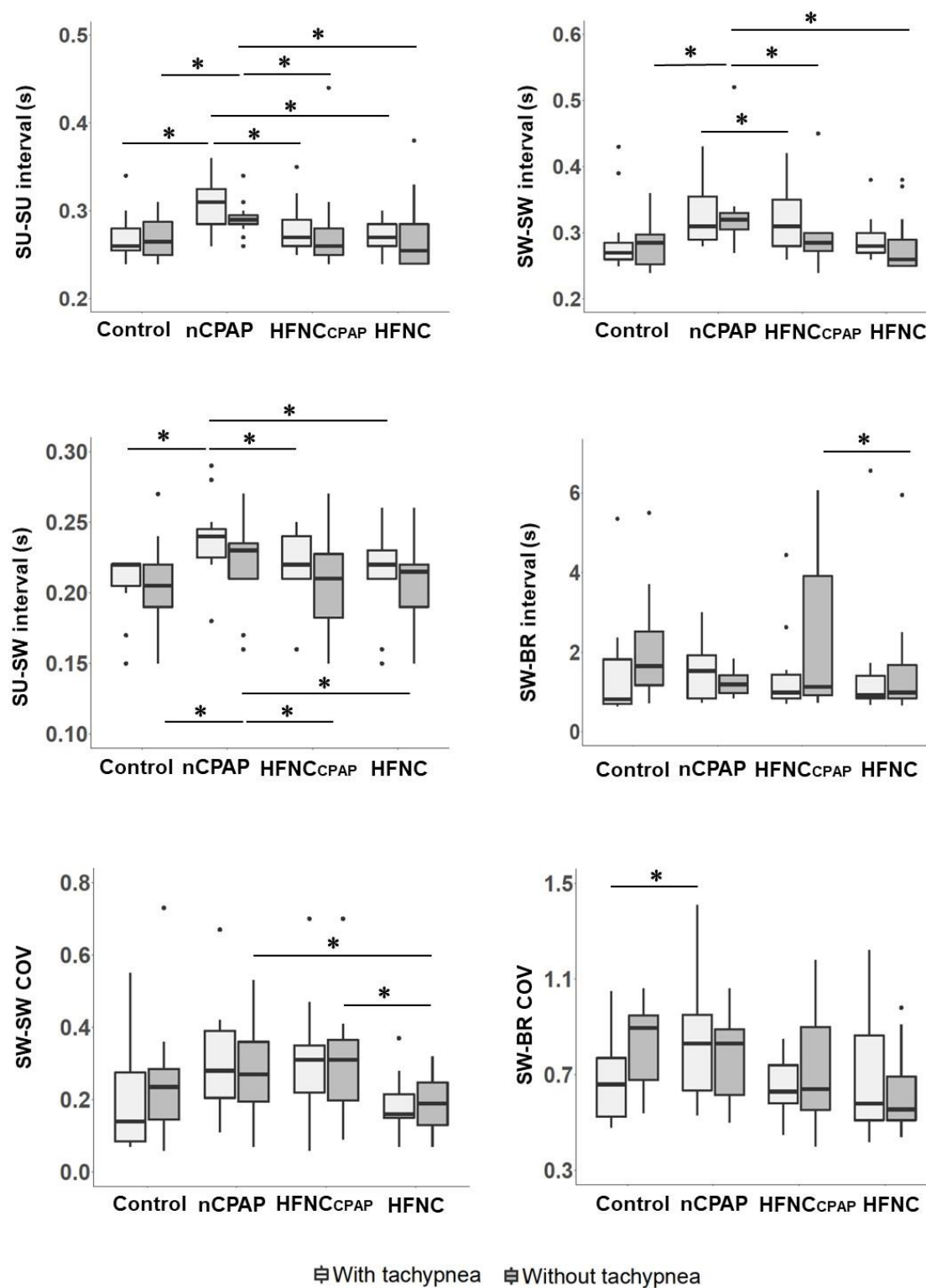


Figure 5



TABLES

Table 1: Arterial blood gases and cardiorespiratory variables during bottle-feeding without tachypnea

	Dependent Variables	CTRL	nCPAP	HFNC_{CPAP}	HFNC
Baseline	HR (bpm)	149 (141, 164)	160 (151, 180)	156 (152, 166)	150 (147, 168)
	RR (min ⁻¹)	39 (36, 53)	36 (34, 38)	48 (45, 60)	44 (36, 72)
	SpO ₂ (%)	96 (95, 97)	96 (96, 97)	98 (94, 98)	96 (95, 98)
	PaO ₂ (mmHg)	89 (74, 98)	98 (93, 113)*	100 (86, 105)	81 (78, 92)
	PaCO ₂ (mmHg)	36 (34, 38)	35 (33, 39)	34 (33, 37)	36 (33, 40)
	pH	7.48 (7.48, 7.50)	7.48 (7.47, 7.50)	7.49 (7.48, 7.52)	7.47 (7.47, 7.48)
1 min after feeding	HR (bpm)	179 (163, 196)	192 (175, 219)	208 (182, 216)	171 (160, 192)
	RR (min ⁻¹)	52 (48, 62)	37 (35, 45)*	48 (42, 48)	42 (36, 49)
	SpO ₂ (%)	97 (95, 97)	97 (96, 98)	94 (93, 96)	97 (95, 97)
	PaO ₂ (mmHg)	88 (79, 98)	102 (96, 106)*#+	92 (75, 100)	90 (82, 94)
	PaCO ₂ (mmHg)	35 (33, 37)	39 (34, 40)#	37 (34, 39)*#	34 (34, 36)
	pH	7.48 (7.46, 7.50)	7.46 (7.45, 7.48)	7.45 (7.43, 7.48)#	7.48 (7.47, 7.50)
5 min after feeding	HR (bpm)	169 (153, 185)	176 (168, 209)	212 (208, 228)*^#	167 (166, 174)
	RR (min ⁻¹)	46 (36, 50)	34 (26, 38)*+	48 (39, 49)	38 (32, 48)
	SpO ₂ (%)	98 (96, 98)^	96 (92, 96)	96 (95, 96)	96 (94, 97)
	PaO ₂ (mmHg)	93 (86, 101)	104 (96, 108)*	96 (84, 102)	88 (83, 94)*^+
	PaCO ₂ (mmHg)	35 (33, 37)	37 (32, 40)#	33 (30, 37)	35 (30, 36)
	pH	7.49 (7.46, 7.51)	7.45 (7.45, 7.48)	7.48 (7.47, 7.49)	7.48 (7.47, 7.48)

CTRL = control condition (no nasal respiratory support); nCPAP = nasal continuous positive airway pressure; HFNC = high-flow nasal cannulae; HFNC_{CPAP} = high-flow nasal cannulae with an end-expiratory pressure of 6 cmH₂O; Mdn = Median; (Q1, Q3) = first and third quartiles; HR = heart rate; RR = respiratory rate; SpO₂ = oxygen saturation (%); PaO₂ = arterial oxygen pressure; PaCO₂ = arterial CO₂ pressure; * p < 0.05 vs. CTRL; ^ p < 0.05 vs. nCPAP; + p < 0.05 vs HFNC_{CPAP}; # p < 0.05 vs. HFNC

NB: In all the tables, the p-values are not associated with the medians (Q1, Q3); they were computed with the generalized linear model analyses.

Table 2: Results of videofluoroscopy analysis with and without tachypnea

Nasal Respiratory Support	Bottle-feeding Periods with ≥ 1 Laryngeal Penetration	Tachypnea	Bottle (first or second)	Number of Laryngeal Penetrations**	Aspiration
CTRL	1	with	2 nd	2	0
nCPAP	1	without	2 nd	1	0
HFNC_{CPAP}	3	without	1 st	32	1
			2 nd	35	1
		with	2 nd	21	0
HFNC	1	with	1 st	16	1

For abbreviations, see Table 1. ** = Number of laryngeal penetrations within a single 30-mL bottle-feeding period.

Table 3: Arterial blood gases and cardiorespiratory variables during bottle-feeding with tachypnea

	Dependent Variables	CTRL Mdn (Q1, Q3)	nCPAP Mdn (Q1, Q3)	HFNC_{CPAP} Mdn (Q1, Q3)	HFNC Mdn (Q1, Q3)
Baseline without tachypnea	HR (bpm)	155 (136, 180)	152 (138, 163)	156 (138, 172)	177 (148, 178)
	RR (min ⁻¹)	36 (34, 57)	48 (43, 54)	45 (38, 66)	40 (36, 68)
	SpO ₂ (%)	96 (91, 98)	98 (95, 98)	96 (96, 98)	96 (96, 98)
	PaO ₂ (mmHg)	93 (77, 111)	96 (86, 106)	87 (81, 102)	101 (80, 107)
	PaCO ₂ (mmHg)	35 (32, 40)	34 (33, 39)	36 (36, 39)	38 (34, 39)
	pH	7.48 (7.45, 7.49)	7.48 (7.46, 7.50)	7.47 (7.46, 7.49)	7.49 (7.47, 7.50)
Baseline with tachypnea	RR (min ⁻¹)	72 (51, 81)	72 (59, 80)	60 (57, 78)	66 (60, 72)
1 min after feeding	HR (bpm)	220 (172, 228)	200 (184, 228)	198 (173, 212)	223 (208, 228)
	RR (min ⁻¹)	72 (60, 88)	57 (45, 64)*#	52 (50, 60)*#	60 (60, 78)
	SpO ₂ (%)	93 (90, 95)	95 (94, 98)	95 (92, 97)	92 (90, 93)
	PaO ₂ (mmHg)	76 (57, 89)	85 (73, 94)*#	79 (68, 85)	63 (56, 83)
	PaCO ₂ (mmHg)	37 (35, 42)#	37 (35, 40)	37 (35, 42)	35 (31, 42)
	pH	7.43 (7.42, 7.44)	7.45 (7.44, 7.47)	7.44 (7.41, 7.47)	7.46 (7.45, 7.49)
5 min after feeding	HR (bpm)	195 (165, 226)	230 (193, 234)	197 (185, 206)	211 (192, 222)
	RR (min ⁻¹)	60 (48, 78)	51 (44, 60)	48 (44, 57)	63 (61, 68)
	SpO ₂ (%)	92 (88, 96)	94 (92, 97)	96 (91, 97)	94 (93, 94)
	PaO ₂ (mmHg)	77 (60, 90)	77 (64, 83)	77 (72, 82)	64 (61, 77)
	PaCO ₂ (mmHg)	37 (34, 39)	38 (35, 40)	37 (34, 41)	38 (35, 42)
	pH	7.45 (7.44, 7.46)	7.46 (7.45, 7.48)	7.44 (7.43, 7.47)#	7.47 (7.45, 7.49)

For abbreviations see table 1

* p < 0.05 vs. CTRL; ^ p < 0.05 vs. nCPAP; + p < 0.05 vs. HFNC_{CPAP}; # p < 0.05 vs. HFNC.

SUPPLEMENTAL DATA

Table 1: Comparison of the four nasal respiratory support conditions without tachypnea

Dependent Variables		CTRL Mdn (Q1, Q3)	nCPAP Mdn (Q1, Q3)	HFNC _{CPAP} Mdn (Q1, Q3)	HFNC Mdn (Q1,Q3)
Safety	Heart slowing (No.)	0 (0, 3)	0 (0, 2)	0 (0, 2)	1 (0, 4)
	Bradycardia (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Minimal heart rate (bpm)	107 (94, 142)	150 (112, 170)	158 (105, 181) *	118 (102, 128)
	Heart rate decrease (%)	28 (23, 47)	17 (12, 48)	25 (5, 47)	34 (30, 44)
	Inhibition time (s)	0.0 (0.0, 3.4)	0.0 (0.0, 0.9)	0.0 (0.0, 1.1)	0.5 (0.0, 2.0)
	Minimal SpO ₂ (%)	94 (85, 96)	93 (90, 95)	94 (88, 96)	94 (92, 95)
	SpO ₂ decrease (%)	1 (0, 8)	1 (1, 4)	2 (1, 6)	2 (1, 2)
	Coughs (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Laryngeal penetration (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Tracheal aspiration (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Efficiency	Feeding time (s)	19 (15, 26)	19 (18, 22)	25 (17, 36)*#	16.5 (13, 22)
	Rate of transfer (mL/s)	1.6 (1.1, 2.0)	1.4 (1.4, 1.6)	1.2 (0.8, 1.8)*#	1.8 (1.3, 2.3)
	Sucks/mL (No.)	2 (2, 35)	2.5 (2, 2.5)	3 (2, 4.5)#^	2 (1.5, 3)
	Swallows/mL (No.)	2 (2, 3)	2.1 (2, 2.5)	3 (2, 3.5)#^	2 (1.5, 3)
SU-SW-BR coordination	SW in apnea (%)	42 (27, 61)	27 (8, 37)	22 (11, 77)	20 (0, 40)
	Feeding time in apnea (%)	39 (22, 55)	20 (8, 36)	18 (12, 69)	17 (0, 40)
	SW-SW interval (s)	0.29 (0.25, 0.30)	0.32 (0.30, 0.33)*#+	0.29 (0.27, 0.30)	0.26 (0.25, 0.29)
	SU-SU interval (s)	0.27 (0.25, 0.29)	0.29 (0.29, 0.29)*#+	0.26 (0.25, 0.28)	0.26 (0.24, 0.29)
	SU-SW interval (s)	0.21 (0.19, 0.22)	0.23 (0.21, 0.23)*#+	0.21 (0.18, 0.23)	0.21 (0.19, 0.22)
	SW-BR interval (s)	1.65 (1.17, 2.52)	1.19 (0.97, 1.42)	1.13 (0.92, 3.91)	0.99 (0.84, 1.68) +
	SW-SW COV	0.23 (0.15, 0.28)	0.27 (0.20, 0.36)	0.31 (0.20, 0.36)	0.19 (0.13, 0.25) ^+
	SU-SU COV	0.15 (0.07, 0.19)	0.12 (0.08, 0.16)	0.11 (0.07, 0.17)	0.09 (0.07, 0.13)
	SU-SW COV	0.10 (0.09, 0.12)	0.11 (0.10, 0.12)	0.10 (0.08, 0.14)	0.09 (0.08, 0.10)
	SW-BR COV	0.90 (0.68, 0.95)	0.83 (0.61, 0.89)	0.64 (0.55, 0.90)	0.56 (0.51, 0.69)

For abbreviations, see Table 1. SU = sucks, SW = swallows, BR = breathing, COV = coefficient of variation

* p < 0.05 vs. CTRL; ^ p < 0.05 vs. nCPAP; + p < 0.05 vs. HFNC_{CPAP}; # p < 0.05 vs. HFNC.

Table 2: Comparison of the four nasal respiratory support conditions with tachypnea

Dependent Variables		CTRL Mdn (Q1, Q3)	nCPAP Mdn (Q1, Q3)	HFNC_{CPAP} Mdn (Q1, Q3)	HFNC Mdn (Q1, Q3)
Safety	Heart slowing (No.)	2 (0, 8)	4 (0, 8)	0 (0, 10)	4 (0, 14)
	Bradycardia (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Minimal heart rate (bpm)	95 (89, 116)	108 (100, 156)	167 (96, 184)	124 (98, 168)
	Heart rate decrease (%)	42 (34, 44)	43 (30, 52)	21 (10, 51)	49 (30, 56)
	Inhibition time (s)	1.5 (0.3, 4.9)	2.2 (0.0, 3.7)	0.0 (0.0, 6.5)	1.8 (0.2, 12.6)
	Minimal SpO ₂ (%)	88 (82, 93)[^]	92 (91, 94)	92 (89, 94)	91 (88, 92)
	SpO ₂ decrease (%)	3 (1, 6)	3 (2, 3)	1 (1, 4)	3 (1, 4)
	Coughs (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Laryngeal penetration (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
	Tracheal aspiration (No.)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Efficiency	Feeding time (s)	23.7 (15.1, 27.5)	21.2 (17.9, 33.1)	18.8 (14.2, 34.6)	19.9 (17.6, 29.2)
	Rate of transfer (mL/s)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 1.5)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 1.5)
	Sucks/mL (No.)	2.5 (2, 3)	2.5 (2, 3.5)	2 (1.5, 4)	2.5 (2, 3.5)
	Swallows/mL (No.)	2 (2, 3)	2 (1.5, 3)	2 (1.5, 3.5)	2 (2, 3)
SU-SW-BR coordination	SW in apnea (%)	20 (4, 30)	29 (17, 43)	23 (11, 25)	26 (4, 34)
	Feeding time in apnea (%)	20 (4, 24)	25 (13, 42)	15 (10, 23)	22 (3, 31)
	SW-SW interval (s)	0.27 (0.26, 0.29)	0.31 (0.29, 0.35)[#]	0.31 (0.28, 0.35)	0.28 (0.27, 0.30)
	SU-SU interval (s)	0.26 (0.26, 0.28)	0.31 (0.29, 0.33)^{*##+}	0.27 (0.26, 0.29)	0.27 (0.26, 0.29)
	SU-SW interval (s)	0.22 (0.21, 0.22)	0.24 (0.23, 0.24)^{*##+}	0.22 (0.21, 0.24)	0.22 (0.21, 0.23)
	SW-BR interval (s)	0.82 (0.70, 1.82)	1.53 (0.84, 1.93)	0.99 (0.84, 1.44)	0.93 (0.84, 1.41)
	SW-SW COV	0.14 (0.08, 0.28)	0.28 (0.21, 0.39)	0.31 (0.22, 0.35)	0.16 (0.15, 0.22)
	SU-SU COV	0.07 (0.06, 0.14)	0.20 (0.12, 0.36)^{*#}	0.17 (0.10, 0.23)[#]	0.09 (0.08, 0.11)
	SU-SW COV	0.08 (0.07, 0.12)	0.09 (0.08, 0.12)	0.10 (0.09, 0.16)	0.10 (0.08, 0.10)
	SW-BR COV	0.66 (0.53, 0.77)	0.83 (0.64, 0.95)[*]	0.63 (0.58, 0.74)	0.58 (0.51, 0.86)

For abbreviations, see Table 1.

* p < 0.05 vs. CTRL; [^] p < 0.05 vs. nCPAP; + p < 0.05 vs. HFNC_{CPAP}; # p < 0.05 vs. HFNC

Table 3: Impact of tachypnea and bottle-feeding periods (1st vs. 2nd) on safety, efficacy, and sucking–swallowing–breathing coordination

Dependent Variables		Estimate ± 95% CI	
		Tachypnea +	First bottle †
Safety	Heart slowing (No.)	2.12 (1.22, 3.66)*	1.07 (0.64, 1.79)
	Bradycardia (No.)	1.00 (0.95, 1.06)	0.97 (0.92, 1.03)
	Minimal heart rate (bpm)	1.00 (0.93, 1.09)	1.02 (0.94, 1.1)
	Heart rate decrease (%)	3.99 (-0.93, 8.91)	-0.98 (-5.90, 3.94)
	Inhibition time (s)	1.17 (-0.28, 2.62)	0.12 (-1.33, 1.57)
	Minimal SpO ₂ (%)	0.99 (0.97, 1.00)	0.99 (0.97, 1.00)
	SpO ₂ decrease (%)	0.02 (-0.99, 1.04)	0.74 (-0.28, 1.75)
	Coughs (No.)	0.92 (0.71, 1.20)	1.08 (0.83, 1.40)
	Laryngeal penetration (No.)	0.58 (0.08, 4.37)	1.26 (0.17, 9.42)
	Tracheal aspiration (No.)	0.98 (0.92, 1.05)	0.98 (0.92, 1.05)
Efficacy	Feeding time (s)	1.13 (1.01, 1.27)*	1.17 (1.04, 1.31)*
	Rate of transfert (mL/s)	0.90 (0.81, 1.00)	0.85 (0.76, 0.95)*
	Sucks/ml Ratio (SU/mL)	1.04 (0.92, 1.18)	1.14 (1.01, 1.29)*
	Swallows/ml ratio (SW/mL)	1.05 (0.94, 1.17)	1.15 (1.04, 1.28)*
SU-SW-BR coordination	SW in apnea (%)	-14.37 (-22.69, -5.98)*	-4.46 (-12.83, 3.90)
	Feeding time in apnea (%)	-14.11 (-22.29, -5.94)*	-5.52 (-13.70, 2.65)
	SW–SW interval (s)	1.04 (1.01, 1.09)*	1.02 (0.98, 1.06)
	SU–SU interval (s)	1.02 (0.99, 1.05)	1.00 (0.97, 1.03)
	SU–SW interval (s)	1.04 (1.02, 1.06)*	1.03 (1.01, 1.04)*
	SW–BR interval (s)	-1.13 (-1.76, -0.51)*	0.06 (-0.56, 0.69)
	SW–SW COV	1.08 (0.93, 1.27)	0.93 (0.79, 1.09)
	SU–SU COV	1.21 (0.99, 1.46)	0.94 (0.78, 1.14)
	SU–SW COV	1.05 (0.93, 1.18)	0.88 (0.78, 0.99)*
	SW–BR COV	0.93 (0.84, 1.04)	0.95 (0.85, 1.05)

+ Mean differences between bottle-feedings with and without tachypnea

† Mean differences between first and second bottle-feeding periods

* $p < 0.05$. SpO₂ = oxygen saturation (%); SU = sucks; SW = swallows; BR = breathing; COV = coefficient of variation

Estimates (except for variables highlighted in gray) are presented as risk ratios.

Estimates are presented as absolute effect size for continuous variables for which normal or bayesian distributions were used (highlighted in gray).

Table 4: Impact of tachypnea on arterial blood gases and cardiorespiratory variables

Dependent Variables		Estimate ± 95% CI
		Tachypnea +
Baseline with tachypnea	Tracheal pressure (mmHg)	-0.19 (-0.57, 0.19)
	RR (min ⁻¹)	1.45 (1.29, 1.63)*
Blood gas analysis 1 min post-feeding	HR (bpm)	1.21 (1.14, 1.30)*
	RR (min ⁻¹)	1.35 (1.19, 1.54)*
	SpO ₂ (%)	0.97 (0.95, 0.99)*
	PaO ₂ (mmHg)	0.82 (0.76, 0.89)*
	PCO ₂ (mmHg)	1.05 (1.01, 1.08)*
	pH	0.99 (0.99, 0.99)*
Blood gas analysis 5 min post-feeding	HR (bpm)	1.22 (1.13, 1.32)*
	RR (min ⁻¹)	1.26 (1.10, 1.44)*
	SpO ₂ (%)	0.97 (0.96, 0.99)*
	PaO ₂ (mmHg)	0.82 (0.77, 0.87)*
	PCO ₂ (mmHg)	1.03 (1.00, 1.06)
	pH	0.99 (0.99, 0.99)*

+ Mean differences between bottle-feedings with and without tachypnea

* $p < 0.05$

CI = confidence interval; HR = heart rate; RR= respiratory rate; PaO₂ = arterial oxygen pressure; PaCO₂ = arterial CO₂ pressure.

Estimates (except for tracheal pressure) are presented as risk ratios.

Discussion

À retenir de l'article

La sécurité de l'alimentation orale des nouveau-nés ovins à terme avec ou sans tachypnée n'a pas été compromise par l'ajout d'un support respiratoire nasal (SRN) tel la PPCn, les LNHD et LNHD_{PPCn}. Ceci a été montré par l'analyse de multiples variables cardiorespiratoires et gaz artériels pour lesquels de rares différences significatives ont été observées. De plus, les pénétrations laryngées et des aspirations trachéales sont rarement survenues, soit à 6 reprises parmi 101 biberons enregistrés sous fluoroscopie. 107 pénétrations laryngées sont survenues au cours de ces 6 biberons, dont plus de 97% en condition LNHD ou LNHD_{PPCn}. Toutefois, ces événements étant rares, l'analyse statistique n'a pas retrouvé de risque significativement accru de pénétration laryngée avec aucune des 4 conditions de SRN. Ces résultats s'inscrivent au cœur d'un débat de la littérature où deux points de vue sont diamétralement opposés sur l'alimentation des prématurés au cours de leur maturation de l'alimentation orale, alors qu'ils sont encore sous SRN pour problèmes respiratoires. D'un côté plusieurs auteurs concluent qu'il est sécuritaire d'alimenter oralement ces prématurés sous SRN (Hanin et al., 2015; Jadcherla et al., 2016; Glackin et al., 2017; Slain et al., 2017; Sochet et al., 2017). De l'autre côté, certains auteurs déconseillent de les alimenter, craignant que la pression positive ou le débit d'air délivré par les SRN altère la coordination entre la succion la déglutition et la respiration, augmentant ainsi le risque de pénétrations laryngées et d'aspirations trachéales (Dodrill et al., 2016; Ferrara et al., 2017). Il sera donc de mise de poursuivre l'investigation chez un modèle ovin prématuré, celui-ci représentant plus fidèlement le nouveau-né humain avec difficultés respiratoires ayant besoin de SRN.

Modèle ovin de difficultés respiratoires simulées

Une caractéristique importante du protocole de cette étude est l'induction chez les agneaux de difficultés respiratoires simulées et réversibles. L'objectif premier sous-jacent à cette procédure était d'imiter un des symptômes fréquemment présentés par un prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire ou un petit nourrisson avec bronchiolite virale aigue, soit la tachypnée, et ce afin de se rapprocher de la réalité clinique d'un

nourrisson nécessitant l'aide d'un SRN. Les résultats sans tachypnée ont donc été comparés aux résultats avec tachypnée et ce pour chacune des 43 variables. Le brassard de pression a bel et bien causé des difficultés respiratoires cliniquement significative aux agneaux, tel qu'en témoigne la diminution de la saturation, de la PaO_2 et du pH artériel ainsi que l'augmentation de la PCO_2 après l'alimentation orale en comparaison avec les résultats sans tachypnée. Bien que la tachypnée fût efficace pour simuler des difficultés respiratoires, la sécurité de l'alimentation orale n'a pas pour autant été compromise. En effet, les aspirations, pénétrations laryngées, bradycardies (ralentissements de la fréquence cardiaque > 5 secondes) ou désaturations n'ont pas été notées en plus grand nombre lors des expérimentations avec tachypnée. Seuls les ralentissements cardiaques (< 5 secondes) ont été augmentés en condition de tachypnée. De plus, lorsque soumis à la tachypnée, le temps passé en apnée était diminué et la durée d'alimentation était prolongée. Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu que l'animal, lorsque soumis à des difficultés respiratoires, doit entrecouper les périodes de déglutition en apnée plus fréquemment afin de respirer, ce qui du même coup prolonge le temps pris pour boire la totalité du biberon. L'augmentation de l'intervalle entre deux déglutitions ainsi que de l'intervalle entre une déglutition et une succion va aussi en ce sens. En effet, ces intervalles ont augmenté avec la tachypnée car les succions et déglutitions étaient plus fréquemment entrecoupées d'une respiration. Les analyses comparant les différents SRN pour chaque variable ont généré des résultats similaires avec ou sans tachypnée, la tachypnée n'a donc pas élicité de différence supplémentaire entre les SRN. À la lumière de ces résultats, il semble acceptable de reproduire des expérimentations sous un protocole similaire chez les agneaux prématurés.

Sécurité de l'alimentation orale sous SRN

La sécurité de l'alimentation orale était évaluée par 28 variables, soit 10 marqueurs de sécurité durant l'alimentation orale et 18 après l'alimentation orale. Aucun des SRN n'a eu d'impact significatif sur la sécurité lors de l'alimentation orale. En effet, seule la fréquence cardiaque minimale sans tachypnée et la saturation minimale avec tachypnée étaient diminuées en condition contrôle (sans SRN). L'analyse des gaz du sang artériel post alimentation orale a révélé plusieurs différences statistiquement significatives entre les 4

conditions de SRN. Ces différences ne semblent cependant pas converger vers un ou plusieurs SRN particulier qui serait plus délétère pour la sécurité, mais indiquent plutôt des différences sporadiques. Ces différences, bien que statistiquement significatives, ne sont pas cliniquement significatives. L'analyse des fluoroscopies de 101 biberons a permis d'identifier 6 biberons où une ou plusieurs pénétrations laryngées sont survenus. Dans 3 des 6 cas, les pénétrations laryngées ont mené à une aspiration trachéale. Il est important de souligner que 97% (104/107) des pénétrations laryngées sont survenus avec les LNHD ou LNHD_{PPCn}. Quoique nous n'ayons pas observé de différence statistiquement significative entre les 4 SRN, il est permis de croire qu'avec un plus grand nombre de sujets nous aurions pu mettre en lumière une augmentation du risque de pénétration ou d'aspiration avec ces deux SRN. Bien que l'explication pour cette prépondérance de pénétrations laryngées avec les LNHD ou LNHD_{PPCn} demeure inconnue, des hypothèses peuvent être avancées. D'abord, il est possible que le niveau de pression positive induite par ces systèmes varie au cours d'une même période d'alimentation puisqu'il dépend entre autres du degré d'ouverture de la bouche et de la présence de fuites autour des canules (Nasef et al., 2015). Il est ainsi possible que le niveau de pression positive soit parfois trop élevé et favorise les aspirations. De plus, l'utilisation des LNDH chez une population de nouveau-né ayant un très petit poids de naissance (<1000g) accentuait le risque de dysplasie bronchopulmonaire, retardait l'apprentissage de l'alimentation orale et prolongeait la durée d'hospitalisation comparativement à la PPCn (Taha et al., 2016). Dans cette dernière étude, on soulevait également le manque de contrôle avec les LNHD sur la pression imposée aux voies respiratoires ainsi que sa grande variabilité pour expliquer les résultats. Aucun des cas avec pénétration laryngée ou aspiration trachéale n'a été suivi de toux. Lorsque mature, le réflexe de toux peut être déclenché par une stimulation laryngée (ou trachéale) causée par un liquide (St-Hilaire et al., 2005). Dans ces cas-ci, l'absence de toux notée lors de stimulation laryngée (ou trachéale) par du lait est vraisemblablement causé par l'immaturité du système nerveux chez les nouveau-nés et donc l'immaturité du réflexe de toux (St-Hilaire et al., 2005; Jadcherla et al., 2015). Une autre analyse a été effectuée afin de comparer les résultats obtenus pour le 1^{er} biberon aux résultats obtenus au 2^e biberon.

Au niveau de la sécurité, le facteur « biberon » n'a affecté significativement aucun résultat d'aucune des 10 variables. Les conclusions tirées sur la sécurité de l'alimentation orale sont donc issues des analyses comparant les 4 SRN sans différencier les 2 biberons (2 biberons combinés lors des calculs).

Coordination succion-déglutition-respiration (SU-DN-RES)

La PPCn a systématiquement augmenté les intervalles entre deux suctions (SU-SU), entre deux déglutitions (DN-DN) et entre une succion et une déglutition (SU-DN). Une étude par notre groupe avait montré que la PPCn inhibait les déglutitions non-nutritives (Samson, 2005). Les résultats d'une étude subséquente avaient de plus conduit à proposer que la pression induite par la PPCn stimule préférentiellement les récepteurs bronchopulmonaires à adaptation lente (SARs), qui eux, envoient des afférences vagales aux centres bulbaires de la déglutition, ce qui cause une inhibition des déglutitions non-nutritives (Samson, 2008). Il est permis de croire que ce mécanisme est aussi impliqué dans l'augmentation des intervalles DN-DN retrouvée dans cette étude. Cette hypothèse semble cependant en contradiction avec une étude par Bernier et al., 2012 montrant que la fréquence des déglutitions nutritives n'était pas diminuée par la PPCn. Il est possible que les différences dans les conditions expérimentales (masque nasal différent, biberon donné par un expérimentateur vs prise de biberon sur un support de façon autonome par l'agneau) expliquent ces contradictions apparentes, pour lesquelles nous n'avons pas vraiment d'explications. Cependant, quoique statistiquement significatives, les différences trouvées dans la présente étude pour ces intervalles sont de l'ordre de 0.1 seconde, donc minimes et probablement de peu d'importance physiologique. Outre les intervalles entre SU-DN-RES, le pourcentage de temps en apnée ainsi que le pourcentage de déglutitions survenant en apnée ont aussi été mesurés. Aucune différence entre les 4 conditions de SRN n'a été trouvée pour ces deux variables, autant pour la journée sans tachypnée que pour la journée avec tachypnée. Chez le nouveau-né prématuré, l'apnée est un mécanisme protecteur des voies respiratoires employé durant la grande majorité du temps d'alimentation orale au biberon (Samson, 2017). Dans la présente étude, les apnées constituaient un pourcentage

beaucoup plus faible du temps d'alimentation ($\sim 25\%$) comparativement à 50% chez l'agneau prématuré (Samson, 2017). Ceci suggère que les agneaux, avec un SRN, étaient capables de coordonner succion, déglutition et respiration de façon adéquate en évitant de compromettre la sécurité de l'alimentation orale.

Efficacité de l'alimentation orale sous SRN

En comparant les LNHD_{PPCn} aux autres SRN lors des biberons sans tachypnée, des différences significatives ont été trouvées pour les 4 variables traitant de l'efficacité de l'alimentation orale. Toutes ces différences vont dans le même sens, c'est à dire une diminution de l'efficacité causée par les LNHD_{PPCn}. Le haut débit d'air insufflé par les canules combiné à une pression de dilatation similaire à la PPCn a vraisemblablement contraint les agneaux à boire plus lentement avec des bolus de plus petit volume. Cette diminution de l'efficacité n'a cependant pas été retrouvée lors des biberons avec tachypnée. Ceci suggère que dans une situation de difficultés respiratoires réelle, l'efficacité de l'alimentation orale serait préservée avec les LNHD_{PPCn}. De manière intéressante, l'augmentation de l'efficacité par la PPCn retrouvée dans l'étude de Samson et al., 2017 et Samson et al., 2018 n'a pas été montrée dans la présente étude. Suite aux observations effectuées lors des expérimentations, nous pensons que l'encombrement par le masque de la PPCn a rendu plus difficile l'atteinte de la tétine par l'agneau sur le support statique utilisé dans la présente étude. Au contraire, dans les études précédentes, le biberon était donné par un expérimentateur, qui s'adaptait pour que le masque de PPCn ne dérange pas la prise de la tétine.

Limitations de l'étude

Limitations du modèle ovin – Certaines différences doivent être soulignées entre un prématuré humain convalescent ou encore un enfant avec bronchiolite virale aigüe et un agneau en bonne santé. Outre la position lors de l'alimentation, le taux de transfert de lait, ou simplement la vitesse de la prise du biberon est beaucoup plus rapide chez les agneaux (Samson, 2017). La quête pour l'obtention d'informations physiologiques les plus complètes possibles nécessitant l'utilisation d'imagerie médicale irradiante et une

instrumentation chirurgicale est l'une des raisons qui motivent la conduite de cette étude sur des animaux plutôt que sur des nouveau-nés humains. De plus, il serait éthiquement inacceptable de tester différents SRN, entre autres une condition contrôle (sans SRN), chez des nouveau-nés ayant besoin d'un SRN spécifique.

Deuxièmement, les agneaux nés à terme inclus dans cette étude ne souffraient d'aucune maladie respiratoire et, par conséquent, ne nécessitaient pas de SRN. La mise au point des méthodes, incluant la vidéofluoroscopie et l'ajout des LNHD_{PPCn}, explique le choix de sujets à terme pour cette étude. En effet, en plus du coût beaucoup plus important des agneaux prématurés, il aurait été éthiquement inacceptable de réaliser ces mises au point nécessitant une planification et une préparation approfondie chez des agneaux prématurés fragiles. Il est aussi important de souligner que cette étude chez les agneaux à terme servira de contrôle pour mesurer l'effet de la prématurité dans une étude ultérieure avec un devis similaire chez des agneaux prématurés.

Troisièmement, le positionnement est susceptible d'influencer la qualité de l'alimentation orale chez les nouveau-nés. Plusieurs études se sont penchées sur le sujet afin de trouver quelle est la position d'alimentation idéale, sans toutefois qu'il en ressorte un consensus. Certaines hypothèses mettent en jeu la gravité comme facteur d'influence sur différents aspects de l'alimentation (Park et al., 2018). Il a été montré que la saturation en oxygène, la compliance pulmonaire et le travail respiratoire sont influencés par la position lors de l'alimentation (Mizuno et al., 1999). Un autre aspect à considérer est la position après l'alimentation ; les résidus gastriques, qui indiquent une difficulté à tolérer l'alimentation orale (Yayan et al., 2018), ainsi que les reflux gastro-œsophagiens sont influencés par la position post-alimentation (Elser, 2012). La littérature se rapportant à ce sujet traite essentiellement de l'alimentation des nourrissons humains. De la même manière, il est permis de se demander chez les agneaux de quelle façon la position de l'animal influence-t-elle la sécurité et l'efficacité de l'alimentation et quelle serait la position idéale ? Sans toutefois avoir analysé différentes positions d'alimentation chez les agneaux, les périodes d'alimentation incluses dans la présente étude ont été réalisées en positionnant les agneaux de façon standardisée et le plus possible naturelle et physiologique. Ainsi, les

agneaux étaient alimentés debout, tout en étant supportés par un hamac, leur cou était vertical ou légèrement incliné vers l'avant et la tête formait un angle droit ou légèrement obtus par rapport au cou. Il est par contre possible qu'un positionnement différent ait engendré des résultats différents. De plus, il était parfois ardu de reproduire la position désirée lors de certaines périodes d'alimentation, soit à cause de l'instrumentation volumineuse ou de l'agitation de l'animal. Il est ainsi possible de croire que ces divergences transitoires par rapport à la position désirée peuvent avoir influencé les résultats obtenus.

Limitations techniques – L'analyse des vidéofluoroscopies à la recherche de toute déviation du lait en dehors de la trajectoire a été réalisée manuellement plutôt qu'à l'aide d'un logiciel et ce compte tenu des mouvements de l'agneau. De plus, l'appareil que nous utilisons enregistrait à une fréquence de 12 images par secondes. Il est possible que nous ayons manqué des pénétrations laryngées ou des aspirations trachéales vu cette faible fréquence d'enregistrement combinée avec la haute fréquence des déglutitions chez les agneaux. Ceci s'avère toutefois improbable puisqu'une étude récente a montré, lors de comparaison entre des enregistrements de 15 et de 30 images par secondes, des taux similaires de détection d'aspirations trachéales et pénétrations laryngées (Mulheren et al., 2019). À noter que l'évaluateur n'était pas à l'insu du SRN utilisé lors de l'analyse des vidéofluoroscopies.

Les mouvements de la tête de l'animal l'ont parfois fait sortir du faisceau de rayons X. Certaines améliorations ont été apportées au cours de l'étude pour limiter raisonnablement le degré de mouvement, mais ces efforts ont été restreints par l'obligation d'utiliser des matériaux radio-translucides uniquement. Dans un cas, l'incapacité de l'agneau à atteindre correctement la tétine sur le dispositif d'alimentation et à boire seul a rendu impossible l'utilisation de la vidéofluoroscopie. Les vidéofluoroscopies ont donc été réalisées pendant les périodes d'alimentation orale de 7 agneaux sur 8.

En ce qui concerne les LNHD_{PPCn}, le réglage d'une pression de 6 cm H₂O, équivalente à celle de la PPCn, sans modifier le débit d'air de 7 L/min des LNHD, a demandé beaucoup

d'attention. Tel qu'indiqué précédemment (introduction – LNHD), il existe une importante variabilité intra et inter-patients en ce qui concerne la pression pharyngée délivrée par les LNHD, ce qui rend difficile le maintien de la pression constante pour la condition LNHD_{PPCn} (Nasef et al., 2015). De plus, la faisabilité de la gestion des fuites d'air est discutable dans une situation clinique. Non seulement cette gestion des fuites d'air est difficile mais dangereuse car cet appareil, lorsqu'il n'y a pas de fuite d'air, peut fournir des pressions de distension élevées potentiellement dommageables au niveau pulmonaire (Taha et al., 2016).

Parmi les autres limitations figurent les fréquents éternuements des agneaux avant et après l'alimentation au biberon, potentiellement déclenchés par le débit d'air élevé. Cela avait pour conséquence un mouvement balistique de l'animal prévenant ainsi l'analyse des vidéofluoroscopies pendant les quelques secondes que duraient ces mouvements. De façon anecdotique, l'encombrement du masque de PPCn semblait gêner l'animal qui, dans certains cas, semblait entrer dans un état « passif » où il perdait tout intérêt à s'alimenter. Une autre limitation concerne la mesure de la quantité de lait bu par l'agneau. En effet, dans les cas où l'agneau ne parvenait pas à boire l'entièreté du contenu du biberon, il était difficile de mesurer la quantité restante dans le système d'alimentation (incluant la tubulure, la valve et le réservoir).

Pertinence clinique

La présente étude s'immisce en plein cœur d'un débat dans la littérature scientifique traitant de la sécurité de l'alimentation orale des prématurés convalescents. À l'heure où cette pratique devient de plus en plus courante dans les centres hospitaliers et que se multiplient les études cliniques observationnelles traitant de ce sujet, nous sommes limités quant aux méthodologies employées pour tester des SRN chez de fragiles nourrissons et ce pour des raisons éthiques. Nous croyons qu'il est d'autant plus pertinent, compte tenu de la popularité croissante des SRN aux soins intensifs de néonatalogie, de collecter des informations physiologiques solides chez un modèle animal afin d'évaluer l'influence réelle

des SRN sur la déglutition, y compris les mécanismes de protection des voies respiratoires, afin de valider (ou d'invalider) la sécurité de cette pratique. La présente étude offre une vue détaillée de la coordination SU-DN-RES, difficilement reproductible chez l'humain avec autant de détails, entre autres grâce à une instrumentation chirurgicale et via l'utilisation de la videofluoroscopie. L'utilisation de sujets sains permet de tester et comparer plusieurs SRN puisque la survie des sujets ne dépend pas de l'aide d'une assistance ventilatoire. Toutefois, pour se rapprocher de la réalité clinique, notre modèle de difficultés respiratoires par compression thoracique permet de recréer temporairement et de façon reproductible une tachypnée, soit un symptôme fréquent de difficulté respiratoire. Cette étude contribue donc à l'avancement des connaissances qui sont destinées à répondre aux questionnements des cliniciens entourant les systèmes de PPCn ou LNHD lorsque combinée à l'alimentation orale.

Perspectives de l'étude

Le devis de cette étude sera mis à profit ultérieurement chez les ovins prématurés. Lors de cette étude, l'alimentation orale sous SRN sera reprise afin d'étudier les différents aspects de cette pratique, mais cette fois-ci sur des sujets qui seront physiologiquement plus près des patients que l'on peut retrouver aux soins intensifs néonataux. En effet, les agneaux prématurés seront moins avancés sur le plan du développement neuromoteur et du développement pulmonaire. C'est-à-dire qu'ils auront une coordination SU-DN-RES moins solide que les agneaux à terme (Samson et al., 2017). Le système d'alimentation sur mesure se verra amélioré, entre autres par l'ajout d'un capteur permettant de mesurer plus adéquatement la quantité de lait bu. De plus, l'influence de la position du réservoir sur la pression de lait dans le système (et donc le débit) sera prise en compte. Les résultats de la présente étude pourront alors être repris pour évaluer l'impact de la prématurité sur les différents aspects évalués de l'alimentation orale. La présente étude aura aussi permis de faire la mise au point des méthodologies, en outre le dispositif d'alimentation orale électronique, la videofluoroscopie et les canules nasales à haut débit avec pression équivalente à la PPCn (LNHD_{PPCn}). Finalement, la présente étude aura permis de valider que

les agneaux tolèrent bien le protocole d'expérimentation, c'est-à-dire qu'en aucun cas des événements indésirables tels des bradycardies sévères ou des désaturations importantes n'ont causé un arrêt des expérimentations.

Conclusion

Cette étude a montré qu'il est sécuritaire d'alimenter oralement des agneaux nouveau-nés à terme sous PPCn, LNHD ou LNHD_{PPCn} et ce même avec une tachypnée induite. Plusieurs marqueurs de l'état cardiorespiratoire ainsi que l'étude vidéofluoroscopique des déglutitions lors de l'alimentation orale ont permis de corroborer notre hypothèse. De plus, la PPCn a modifié la coordination SU-DN-RES, sans toutefois altérer la sécurité de l'alimentation orale. Finalement les LNHD_{PPCn} ont diminué l'efficacité de l'alimentation orale sans tachypnée. Ces résultats justifient de procéder à une étude similaire chez des agneaux prématurés, afin de tester la sécurité de l'alimentation orale sous SRN en présence d'une immaturité du système nerveux.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de recherche, Pr Jean-Paul Praud, qui grâce à son grand dévouement à la recherche et à ses étudiants ainsi qu'à son suivi rapproché m'a permis de mener à bien un beau projet.

Merci à Dr Chraïbi et Dr Gagneur, membres du jury, pour avoir accepté de réviser ce travail.

Merci à Dre Nathalie Samson, assistance de recherche, qui m'a épaulé sans relâche des premières étapes jusqu'à la fin. Son expérience approfondie dans mon champ d'étude combinée à sa grande disponibilité m'ont permis d'apprendre énormément.

Merci à Charlène Nadeau, technicienne en santé animale, qui grâce à son expertise avec les agneaux, m'a permis de réaliser avec succès les expérimentations nécessaires à mon projet.

Merci à mes collègues étudiants ; Camille Lienhart, Christophe Morin, Clément Counil, Michael Sage, Samuel Blais, Mikhail-Paul Cardinal, Stéphanie Nault et Wendy See, qui de par leurs conseils et soutien, ont contribué de façon significative à ce projet.

Merci à Samuel Lemaire Paquette et Marie-Pierre Garant de l'Unité de recherche clinique et d'épidémiologie du Centre de recherche du CHUS pour leur soutien au niveau biostatistique.

Liste des publications

Arvedson JC, Lefton-Greif MA (1996) Anatomy, physiology and development of feeding. *Semin Speech Lang* 17(4):261-268.

Arvedson JC (2006) Interpretation of Videofluoroscopic Swallow Studies of Infants and Children. Gaylord : Northern Speech Services, 18-24

Bamford O, Taciak V, Gewolb IH (1992) The relationship between rhythmic swallowing and breathing during suckle feeding in term neonates. *Pediatr Res* 31(6): 616–624.

Bernier A, Catelin C, Ahmed MA, Samson N, Bonneau P, Praud JP (2012) Effects of nasal continuous positive-airway pressure on nutritive swallowing in lambs. *J Appl Physiol* 112(12):1984–1991.

Bu'Lock F, Woolridge MW, Baum JD (1990) Development of coordination of sucking, swallowing, and breathing: ultrasound study of term and preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 32(8): 669–678.

Chowhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A (2012) CPAP review. *Eur J Pediatr* 171(10):1441–1448

Da Costa SP, Van Den Engel-Hoek L, Bos AF (2008) Sucking and swallowing in infants and diagnostic tools. *J Perinatol* 28(4): 247-257

Davidson E, Hinton D, Ryan-Wenger N, Jadcherla S (2013) Quality Improvement Study of Effectiveness of Cue-Based Feeding in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Obst Gyn Neo* 42(6):629–640.

Delaney AL, Arvedson JC (2008) Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev* 14(2):105-117.

DeMauro SB, Millar D, Kirpalani H (2014) Noninvasive respiratory support for neonates. *Curr Opin Pediatr* 26(2):157–62.

Dibiasi RM (2009) Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir Care* 54(9): 1209–1235.

Dodrill P, Gosa M, Thoyre S, Shaker C, Pados B, Park J, et al (2016) FIRST, DO NO HARM: a response to “oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula”. *Dysphagia* 31(6):781–782.

Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH (2009) Research in high flow therapy: Mechanisms of action. *Respir Med* 103(10):1400-1405.

Elser HE (2012) Positioning after feedings: what is the evidence to reduce feeding intolerances? *Adv Neonatal Care* 12(3):172-175.

Ferrara L, Bidiwala A, Sher I, Pirzada M, Barlev D, Islam S, et al (2017) Effect of nasal continuous positive airway pressure on the pharyngeal swallow in neonates. *J Perinatol* 37(4):398–403.

Glackin SJ, O'Sullivan A, George S, Semberova J, Miletin J (2017) High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102(4):329–332.

Hanin M, Nuthakki S, Malkar MB, Jadcherla SR (2015) Safety and efficacy of oral feeding in infants with BPD on nasal CPAP. *Dysphagia* 30(2):121–127.

Hanlon MB, Tripp JH, Ellis RE, Flack FC, Selley WG, Shoesmith HJ (1997) Deglutition apnoea as an indicator of maturation of suckle feeding in bottle-fed premature infants. *Dev Med Child Neurol* 39(8): 534–542.

Hansen JT (2014) *Netter's Clinical Anatomy*. Philadelphie : Elsevier (3^e éd., 1^e éd. 2005)

Ibrahim J, Bhandari V (2018) The definition of bronchopulmonary dysplasia: an evolving dilemma. *Pediatr Res* 84(5):586-588

Jadcherla SR, Bhandari V (2017) "Pressure" to feed the preterm newborn: associated with "positive" outcomes? *Pediatr Res* 82(6):899–900

Jadcherla SR, Hasenstab KA, Shaker Reza, Castile RG (2015) Mechanisms of cough provocation and cough resolution in neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 78(4): 462–469.

Jadcherla SR, Hasenstab KA, Sitaram S, Clouse BJ, Slaughter JL, Shaker R (2016) Effect of nasal noninvasive respiratory support methods on pharyngeal provocation-induced aerodigestive reflexes in infants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310(11):1006–1014.

Jobe AJ (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46(6):641-643.

Koenig JS, Davies AM, Thach BT (1990) Coordination of breathing, sucking and swallowing during bottle feedings in human infants. *J Appl Physiol* 69(5): 1623–1629.

Lau C (2015) Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Ann Nutr Metab* 66(5):7–14.

- Lau C, Hurst N (1999) Oral feeding in infants. *Curr Probl Pediatr* 29(4):105–124.
- Lau C, Sheena HR, Shulman RJ, Schanler RJ (1997) Oral feeding in low birth weight infants. *J Pediatr* 130(4):561–569.
- Lau C, Smith EO, Schanler RJ (2003) Coordination of suck-swallow and swallow respiration in preterm infants. *Acta Paediatr* 92(6):721–727.
- Mulheren RW, Azola A, González-Fernández M (2019) Do ratings of swallowing function differ by videofluoroscopic rate? An exploratory analysis in patients after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 100: 1085–1090.
- Mullassery D, Smith NP (2015) Lung development, *Semin Pediatr Surg* 24(4):152-155.
- Mathew OP (2011) Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol* 31(5):302-310.
- Mathew OP (1991) Science of bottle feeding. *J Pediatr* (1991) 119(4):511–19.
- Mistry S, Hamdy S (2008) Neural Control of Feeding and Swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(4):709–728
- Mizuno K, Aizawa M (1999) Effects of body position on blood gases and lung mechanics of infants with chronic lung disease during tube feeding. *Pediatr Int.* 41(6):609-614.
- Mizuno K, Ueda A (2003) The maturation and coordination of sucking, swallowing, and respiration in preterm infants. *J Pediatr* 142(1): 36–40.
- Nasef N, El-Gouhary E, Schurr P, Reilly M, Beck J, Dunn M, Ng E (2015) High-flow nasal cannulae are associated with increased diaphragm activation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Acta Paediatr* 104(8): 337-343.
- Nielsen KR, Ellington LE, Gray AJ, Stanberry LI, Smith LS, DiBlasi RM (2018) Effect of High-Flow Nasal Cannula on Expiratory Pressure and Ventilation in Infant, Pediatric, and Adult Models. *Respir Care* 63(2):147-157.
- Marcdante KJ, Kliegman RM (2015) *Nelson essentials of pediatrics*. Philadelphia : Elsevier (7^e éd., 1^e éd. 1990)
- Park J, Knafl G, Thoyre S, Brandon D (2015) Factors associated with feeding progression in extremely preterm infants. *Nurs Res* 64(3):159–167.

Park J, Pados BF, Thoyre SM (2018) Systematic Review: What Is the Evidence for the Side-Lying Position for Feeding Preterm Infants? *Adv Neonatal Care* 18(4):285-294.

Praud JP (2010) Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev* 11(4):208-12.

Samson N, Michaud A, Othman R, Nadeau C, Nault S, Cantin D, et al. (2017) Nasal continuous positive airway pressure influences bottle-feeding in preterm lambs. *Pediatr Res* 82(6):926–933.

Samson N, Nadeau C, Vincent L, Cantin D and Praud J-P (2018) Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula on Sucking, Swallowing, and Breathing during Bottle-Feeding in Lambs. *Front Pediatr* 5:296.

Samson N, Roy B, Ouimet A, Moreau-Bussiere F, Dorion D, Mayer S, et al. (2008) Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on nonnutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* 105(4):1083–1090.

Samson N, St-Hilaire M, Nsegbe E, Reix P, Moreau-Bussiere F, Praud JP (2005) Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *J Appl Physiol* 99(5):1636–1642.

Selley WG, Ellis RE, Flack FC, Brooks WA (1990) Coordination of sucking, swallowing and breathing in the newborn: its relationship to infant feeding and normal development. *Br J Disord Commun* 25(3):311–327.

Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82(4):527-32.

Silver AH, Nazif JM (2019) Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 40(11):568-576.

Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM (2015) CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest* 148(3):810–823.

Slain KN, Martinez-Schlurmann N, Shein SL, Stormorken A (2017) Nutrition and high-flow nasal cannula respiratory support in children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 7(5):256–262.

Sochet AA, McGee JA, October TW (2017) Oral nutrition in children with bronchiolitis on high-flow nasal cannula is well tolerated. *Hosp Pediatr* 7(5):249–255.

St-Hilaire M, Nsegbe E, Gagnon-Gervais K, Samson N, Moreau-Bussière F, Fortier PH et al. (2005) Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated newborn lambs. *J Appl Physiol* 98(6):2197–2203.

Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG (2016) Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 14(6).

Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH (2016) High Flow Nasal Cannula Use Is Associated with Increased Morbidity and Length of Hospitalization in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 173:50–55.

West JB (2012) *Respiratory Physiology : The Essentials*. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins (9^e éd., 1^e éd. 1974)

Yayan EH, Kucukoglu S, Dag YS, Karsavuran Boyraz N (2018) Does the Post-Feeding Position Affect Gastric Residue in Preterm Infants? *Breastfeed Med* 13(6):438-443.